

Optimierung der pharmazeutischen
Gebrauchseigenschaften von Gelatine

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

KLAUS-DIETER BREMECKER

aus Lüdenscheid

Marburg 1977

Druck: Mauersberger, Marburg

Optimierung der pharmazeutischen Gebrauchseigenschaften von Gelatine

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

KLAUS-DIETER BREMECKER

aus Lüdenscheid

Marburg 1977

Druck: Mauersberger, Marburg



Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn als

Dissertation angenommen am : 25.11.1977

Tag der mündlichen Prüfung : 14.12.1977

Berichterstatter : Prof.Dr.P.H.List

Mitberichterstatter : Prof.Dr.G.Ebert

Die vorliegende Arbeit wurde angefertigt unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. P.H. List

am Institut für Pharmazeutische Technologie der Philipps-Universität Marburg.

Für das in zahlreichen Diskussionen entgegengebrachte Interesse, für die - teilweise schwierige - Förderung durch Beschaffung der notwendigen Geräte und die Vermittlung der in den Fachbereichen Physikalische Chemie und Geowissenschaften durchgeführten Untersuchungen wie auch für die Möglichkeit, eigene Initiativen in bezug auf die Richtung der Arbeit entfalten zu dürfen, danke ich meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. P.H. List sehr herzlich.

Mein Dank gilt schließlich allen Verantwortlichen des Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie für die Bereitstellung der benutzten Geräte und die nicht immer einfache Umsetzung der Konstruktionsentwürfe in funktionsfähige Arbeitsmodelle.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

0. <u>Einleitung</u>	4
1. <u>Der Einfluß der Luftfeuchtigkeit auf Hartgelatine-</u> <u>kapseln</u>	6
1.1. Die Diffusion von Inhaltsstoffen in die Kapselwand	6
1.1.1. Der Einfluß von Hilfsstoffen auf Kapsel und Kapselinhaltsstoffe	7
1.1.2. Ergebnis	9
1.2. Die Arzneistoffliberation aus Hartgelatine- <u>kapseln</u>	10
1.2.1. Versuchsaufbau	11
1.2.2. Die Lösungsgeschwindigkeit der Kapselwand	14
1.2.3. Die Freisetzungsgeschwindigkeit der Kapselin- <u>haltsstoffe</u>	19
1.2.4. Diskussion	25
2. <u>Der Einfluß von Hilfsstoffen auf die Gelfestig-</u> <u>keit von Gelatine</u>	27
2.1. Die Gelfestigkeit	27
2.2. Geräte zur Bestimmung der Gelfestigkeit	29
2.2.1. Konventionelle Gelfestigkeitstester	29
2.2.2. Das Gelometer	31
2.2.3. Auswertungsverfahren des Gelometer	33
2.3. Bestimmung der Gelfestigkeit mit dem Gelometer	35
2.3.1. Vorbereitung der Probe	35
2.3.2. Der Einfluß von TiO_2	35
2.3.3. Der Einfluß von TiO_2 auf die Gelfestigkeit unter Zusatz von Aerosil	40
2.3.4. Der Einfluß von Syloid	41
2.3.5. Diskussion	43

2.3.6. Der Einfluß von Aerosil	44
2.3.7. Diskussion	46
2.4. Der Einfluß der Gelatine-Konzentration auf die Gelfestigkeit unter Aerosil-Zusatz	49
3. <u>Untersuchungen an Gelatineformulierungen</u>	52
3.1. Bestimmung der Gelfestigkeit	52
3.2. Bestimmung der Gewichtsänderung und der Lösungsgeschwindigkeit	52
3.3. Diskussion	55
3.4. Untersuchungen über das Schmelzverhalten	57
3.4.1. Definition der Schmelztemperatur	57
3.4.2. Die Schmelztemperatur von Makromolekülen	57
3.4.3. Einflüsse auf das Schmelzintervall von Gelatine	58
3.4.4. Methoden zur Bestimmung des Schmelzbereichs	62
3.4.5. Bestimmung des Schmelzbereichs mit dem Kapillardilatometer	63
3.4.6. Bestimmung des Schmelzbereichs mit dem DTA-Gerät	64
3.5. Untersuchungen über das Gelierverhalten	68
3.5.1. Bestimmung mit dem Rotationsviskosimeter	68
3.5.2. Bestimmung mit dem rotierenden Thermometer	70
3.5.3. Diskussion	71
3.6. Feinstrukturuntersuchungen an Gelatine mit Hilfe von Röntgenstrahlung	72
3.6.1. Praktische Durchführung	73
3.6.2. Diskussion	75
3.7. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen	77

3.8. Untersuchungen über das Fließverhalten	79
3.8.1. Durchführung	79
3.8.2. Diskussion	80
3.9. Untersuchungen über das hygroskopische Verhalten	83
3.9.1. Konstruktion des <u>Differential-Hygro-Calorimeters</u>	83
3.9.2. Temperaturmessung	88
3.9.3. Temperaturregelung	90
3.9.4. Auswertungsmethode und Eichung	95
3.9.5. Bestimmung der spezifischen Wärme	98
3.9.6. Versuchsaufbau	99
3.9.7. Diskussion	101
4. <u>Zusammenfassung</u>	111
5. <u>Literaturverzeichnis</u>	113

O. Einleitung

Gelatine ist in Form zahlreicher Zubereitungen ein vielseitig eingesetztes Biopolymeres. Sie wird durch Hydrolyse aus kollagenhaltigem Material (Tierknochen, -haut, -bindegewebe) gewonnen. Der saure Aufschluß liefert Gelatine A, der alkalische Gelatine B. Während der Hauptanteil der Produktion in der Lebensmittel- und Photoindustrie verarbeitet wird, kommt nur eine relativ kleine Menge als Hilfsstoff in der pharmazeutischen Technologie zur Anwendung. Hier wird sie u.a. eingesetzt als Suppositoriengrundlage, Tablettier- und Dragierhilfsstoff, Verdickungsmittel für flüssige Arzneiformen wie auch bei der Herstellung von Mikrokapseln, Beadlets¹⁾, Hartgelatinesteckkapseln und Weichgelatinekapseln.

Trotz zahlreicher Versuche, Gelatine durch synthetische Produkte zu ersetzen (1, 2, 3, 4), ist sie auf Grund ihrer Eigenschaften nicht zu verdrängen. Teilweise erschließen sich sogar noch neue Anwendungsmöglichkeiten. Beim Einsatz von Gelatine als Hilfsstoff müssen natürlich auch die nachteiligen Eigenschaften berücksichtigt werden. Zu nennen sind hier vor allem die wechselnde Zusammensetzung, die bei allen Naturstoffen mehr oder weniger stark ausgeprägt ist, und die Feuchtigkeitsempfindlichkeit, die Quellung und Verspannung zur Folge hat. Besonders störend machen sich diese Einflüsse bei den Verarbeitungsvorgängen bemerkbar, an die höchste Anforderungen gestellt werden. So bei der Filmherstellung zur Photographie, wie bei der Herstellung pharmazeutischer Produkte, hier insbesondere bei schnell ablaufenden Produktionsvorgängen, die eine extreme Genauigkeit und Konstanz des Materials voraussetzen. Während die Gelatinebegleitstoffe aus der Herstellung nur selten vollständig entfernt werden - dieser große Aufwand wird nur bei Gelatine für photographi-

1) Beadlets: durch Sprühtrocknung von öligen oder festen Substanzen mit Gelatine entstandene Partikeln. Gelatine ist hier ein Trockengelvehikel.

sche Zwecke betrieben - bemüht man sich um eine Verringerung der Hygroskopizität.

In der vorliegenden Arbeit wird aufgezeigt, wie sich die Luftfeuchtigkeit auf das Verhalten von Gelatinekapseln auswirkt. Weiter wird die Auswahl eines Hilfsstoffes beschrieben, der unter anderem das Sorptionsverhalten und die Gelfestigkeit der Gelatine so beeinflusst, daß das Produkt besser verarbeitbar wird und somit pharmazeutisch noch besser anwendbar ist.

Die für die Versuche notwendigen Apparaturen wurden nach Möglichkeit so aufgebaut, daß eine automatische Registrierung der Meßdaten erfolgen konnte. Dies gewährleistete eine bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

Es dürfen allerdings keine absoluten Meßdaten erwartet werden. Gelatine ist eine in ihrer Zusammensetzung komplexe Substanz; von ihr existiert keine Standardsubstanz, auf die man sich beziehen kann. Vergleicht man die Publikationen aus den Jahren 1920 - 1930, so sind viele Widersprüche zu finden (5), die vor allem in der Heterogenität der Proben begründet liegen.

Deshalb benutzte ich für die vergleichenden Untersuchungen Handelsgelatine einer einzigen Charge. So wurden unkontrollierbare Fremdeinflüsse ausgeschlossen. Die erzielten Resultate sind untereinander vergleichbar.

1. Der Einfluß der Luftfeuchtigkeit auf Hartgelatine- kapseln

Mit zunehmender Bedeutung der Hart- wie auch der Weichgelatine-kapseln als orale Arzneiform wurden von verschiedenen Autoren (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) Arbeiten publiziert, die sich u.a. mit der Arzneiliberation aus Gelatine-kapseln beschäftigen. Untersucht wurde der Einfluß der Gelatine (13, 14), der Kapselinhaltestoffe (15, 16, 17) und der Versuchsbedingungen wie Rührgeschwindigkeit, Temperatur und Lösungsmittel (18, 19, 20) auf die Freisetzung; jedoch lassen die meisten Arbeiten eine Konditionierung der in den Freisetzungsversuchen geprüften Kapseln vermissen. Nur wenige Autoren wie Norton (21) und Angele (22) berücksichtigten den Einfluß der Luftfeuchtigkeit bei ihren Untersuchungen der mechanischen Eigenschaften der Kapsel. Hom et al. (14, 23) untersuchten Weichgelatine Formulierungen, die über einer gesättigten CaCl_2 -Lösung gelagert wurden. So wurde sichergestellt, daß der Wasserdampfdruck nach Einstellen des Gleichgewichts über allen Kapseln gleich groß war.

Nir ist jedoch keine Arbeit bekannt, die sich mit dem Einfluß unterschiedlicher Luftfeuchtigkeiten auf die Freisetzungsgeschwindigkeit von Arzneimitteln aus Kapseln befaßt.

1.1. Die Diffusion von Inhaltestoffen in die Kapselwand

Wasser kommt in der Gelatine als fest gebundenes und mit steigendem Wassergehalt als locker gebundenes bzw. sogenanntes "freies" Wasser vor. Dies folgt aus Wärmekapazitätsmessungen (24, 25), dilatometrischen Untersuchungen (26) wie auch aus Röntgen- (26), IR- und Gefrierpunktmessungen (27). Durch einen einfachen Versuch, wie ihn Matschek (28) durchführte, wird dies ebenfalls sehr deutlich. Hier wurde CaCl_2

als Feuchtigkeitsindikator in Gelatine eingesetzt. Erst bei einem Wassergehalt oberhalb von 35 % lag das rosafarbene Hydrat vor. Wasser ist unterhalb von 30 bis 40 Prozent fest an die Proteinketten gebunden. Diese Bindung hat den Charakter einer Adsorption (25). Weiteres Wasser liegt dann in einer Art Mehrschichtenbelegung vor, wobei diese Wassermoleküle relativ frei beweglich sind und demzufolge bei einer Trocknung auch leichter entfernt werden können (29).

Für die Untersuchung, ob dieses freie Wasser als Lösungsmittel für Kapselinhaltsstoffe zur Verfügung steht, benutzte ich als wasserlösliche Modellschubstanz Methylenblau. Da Gelatine rund 10 % apolare Aminosäuren enthält (30, 31, 32), verfolgte ich parallel zu diesen Versuchen die Sorption von Sudan-III. Beide Farbstoffe setzte ich als Verreibungen 1:10 ein.

1.1.1. Der Einfluß von Hilfsstoffen auf Kapsel und Kapselinhaltsstoffe

Als Träger für die obigen Verreibungen ist nicht jeder Hilfsstoff geeignet. Zu erwarten sind Sekundärreaktionen, die die Diffusion der Feuchtigkeit in die Kapsel sowie die Arzneistoffliberation beeinflussen.

So fand Strickland (33) 1962, daß im geschlossenen Kapselsystem die relative Hygroskopizität der Gelatine und der Kapselinhaltsstoffe die Richtung des Wasserdampfübergangs bestimmt. Es hängt von beiden Faktoren ab, ob eine Kapsel Feuchtigkeit aufnimmt oder abgibt. Ito (34) bestätigte dies mit seinen Versuchen an mikrokristalliner Zellulose, Mais- und Kartoffelstärke als Füllstoff in Hartgelatine kapseln. Bell (35) stellte sogar fest, daß das klassische Hystereseverhalten der Gelatine bei Ad- und Desorption von Wasser durch die Kapselinhaltsstoffe verloren geht. Die Wasserdampf-

übertragung wird durch die Inhaltsstoffe verursacht. Zusätzlich wird die Arzneistoffliberation durch die Hilfsstoffe beeinflusst; so fördern zwar Benetzungsreagentien die Durchfeuchtung eines hydrophoben Kapselinhalts, jedoch muß dies nicht zu einer rascheren Freisetzung führen (6). In einer neueren Publikation von Newton (17) wird mit Hilfe der Faktorenanalyse sogar festgestellt, daß 80 % Lactose und kleinste Mengen (0,00002 bzw. 0,00003 %) von Magnesiumstearat und Natriumlaurylsulfat zu einer optimalen Nitrofurazon-Freisetzung führen. Für die praktische Anwendung würde dies bedeuten, daß man die größte Freisetzungsgeschwindigkeit erhält, wenn die Kapseln ohne Zusatz von Gleitmittel und Benetzungsreagentien gefüllt würden. Der Einsatz von diesen Hilfsstoffen ist jedoch für eine gleichmäßige Füllung der Kapsel notwendig. Unter Berücksichtigung einer genauen Dosierung und einer guten Arzneimittelfreisetzung waren die Freisetzungsgeschwindigkeiten zwar noch unterschiedlich groß, jeweils abhängig vom Gehalt an Konstituens, Gleit- und Netzmittel, jedoch wirken sich diese Unterschiede in der Praxis kaum aus. Es dürfte bedeutungslos sein, ob der Arzneistoff nach drei oder erst nach sechs Minuten für die Resorption zur Verfügung steht. Dagegen müssen für eine Untersuchung des Einflusses der relativen Luftfeuchtigkeit auf Hartgelatine kapseln solche Wechselwirkungen zwischen Arzneimittel und Hilfsstoff soweit als möglich ausgeschlossen werden. Deshalb wählte ich als Träger für die Farbstoffe wie auch für die Arzneimittel der folgenden Versuche Glasperlen mit einem Durchmesser von 0,45 bis 0,5 mm. Glasperlen schließen als indifferenten Träger Sekundärreaktionen aus. Die Farbstoff-Glasperlen-Verreibung wurde in klare, farblose Hartgelatine kapseln (Größe 2) gefüllt und 14 Tage lang bei Raumtemperatur in Hygrostaten gelagert.

1.1.2. Ergebnis

Tabelle 1: Aufstellung der untersuchten Kapseln

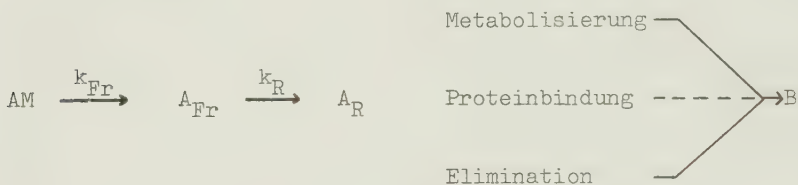
<u>Kps.-Füllung</u>	<u>Lagerung bei</u>		
	33% r.F.	90% r.F.	zunächst 90% r.F., dann 33% r.F.
Methylenblau- Glaspl. 1:10	keine Färb.	deutl. Färb.	deutl. Färb.
Sudan-III- Glaspl. 1:10	keine Färb.	keine Färb.	keine Färb.
Methylenblau- Glaspl. 1:10 Sudan-III- Glaspl. 1:10 <u>aa</u>	keine Färb.	leichte Blau- färb.	leichte Blau- färb.

Während Sudan-III die Kapselwand nicht anfärbte, und anhaftende Farbstoffpartikeln durch Abwischen leicht entfernt werden konnten, diffundierte Methylenblau je nach angebotener Wassermenge in die Kapselwand. Dies wurde durch eine gleichmäßig blaue Färbung der Gelatine deutlich. Daß die Färbung beim Farbstoffgemisch geringer war, ließ sich durch die eingesetzte, geringere Farbstoffkonzentration erklären.

Hydrophile Substanzen neigen bei entsprechend großer Feuchtigkeit zur Diffusion in die Kapselwand, wobei ihnen Wasser als Lösungsmittel zur Verfügung stehen muß. Bei anschließender Trocknung verbleiben diese Substanzen in der Gelatine.

1.2. Die Arzneistoffliberation aus Hartgelatinekapiteln

Ein wichtiges Kriterium für jede Arzneiform ist die Bioverfügbarkeit des Arzneistoffes. Für orale Arzneiformen läßt sich folgendes Modell aufstellen, bei dem in zeitlicher Abhängigkeit der Transport eines Arzneimittels im Organismus mit Hilfe unterschiedlicher Geschwindigkeitskonstanten beschrieben wird:



AM	Arzneimittel
A_{Fr}	Wirkstoff, freigesetzt
A_R	Wirkstoff, resorbiert
B	Ausscheidungsprodukt

Findet eine langsame oder verzögerte Freisetzung des Arzneimittels statt, so ist dies der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für die Folgereaktionen, d.h. die Freisetzungsgeschwindigkeit ist von entscheidender Bedeutung für die Bioverfügbarkeit eines Arzneimittels. Die Freisetzungsrates hängt ab von der Löslichkeit und der Lösungsgeschwindigkeit des Arzneimittels. Während die Löslichkeit eine Stoffkonstante darstellt, läßt sich die Lösungsgeschwindigkeit durch verschiedene Maßnahmen beeinflussen, so z.B. durch eine galenische Zubereitung.

Im folgenden habe ich den Einfluß der Luftfeuchtigkeit auf die Lösungsgeschwindigkeit von magensaftlöslichen Hartgela-

tinekapseln untersucht. Gezeigt wurde, daß der ständige Wasserdampfaustausch zwischen Luft und Kapsel zu mehr oder minder starken Verquellungen und Verklebungen der Kapselwandungen führte, und wie oben bereits beschrieben, Inhaltsstoffe in die Gelatine diffundieren. Dies führte zu unterschiedlichen Freisetzungsprofilen.

1.2.1. Versuchsaufbau

Zur Bestimmung der Lösungs- und Freisetzungsgeschwindigkeit benutzte ich ein Spektralphotometer (1) mit einer Quarzdurchflußküvette (2). Ich registrierte die Änderung der Extinktion in Abhängigkeit von der Zeit mit einem Schreiber (3). Die zu untersuchende Kapsel befand sich in einem Drahtkorb (4), der einerseits ein Aufschwimmen der Kapsel verhinderte, andererseits die Kapsel vor starker mechanischer Beanspruchung durch das Teflonstäbchen (5) beim Rühren schützte. Eine Schlauchpumpe (6) pumpte die Lösung über ein Membranfilter/3,5 μm (8) in die Durchflußküvette (2) und von dort zurück ins Gefäß (7). Die Flüssigkeit im gesamten Schlauchwerk (9) wurde etwa 2,5 mal pro Minute umgewälzt, so daß jede Konzentrationsänderung im Reaktionsgefäß sofort als Änderung der Extinktion sichtbar wurde.

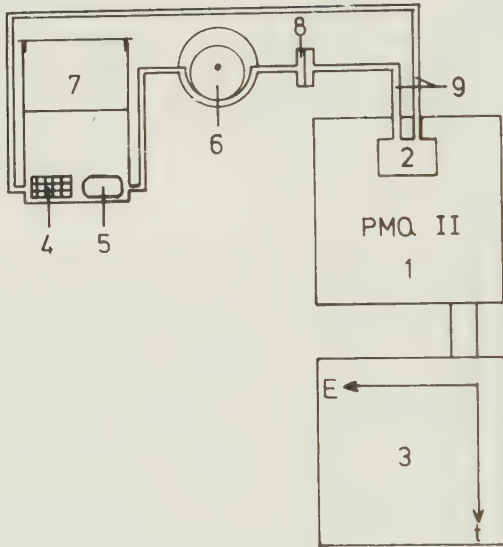


Abbildung 1: Modell zur Registrierung von Lösungs- und Freisetzungsgeschwindigkeit

- 1 - Spektralphotometer PMQ II
- 2 - Quarzdurchflußküvette
- 3 - Schreiber
- 4 - Drahtkorb
- 5 - Teflonstäbchen
- 6 - Schlauchpumpe
- 7 - Reaktionsgefäß
- 8 - Membranfilter
- 9 - Kapillarschläuche

Die Apparatur wurde auf konstant 37°C eingestellt. Als Lösungsmittel wurde im allgemeinen Wasser, für organische Basen 0,1 normale Salzsäure eingesetzt. Auch hier gebrauchte ich Arzneimitteln-Glasperlenverreibungen (vgl. 1.1.1.). Die Substanzen wurden primär nach analytischen Gesichtspunkten ausgewählt; die eingesetzten Mengen entsprachen denen der Praxis. Zum Vergleich der von mir hergestellten Kapseln untersuchte ich als Fertigpräparat Acetexa (Nortriptylin-HCl), eine Spezialität der Firma Eli Lilly.

Tabelle 2: Aufstellung der untersuchten Kapseln und Substanzen.

Aussehen d.Kps.	Größe	Inhaltsstoff	Menge [mg]
klar; hellrot	3	leer	-----
klar; farblos	2	leer	-----
klar; farblos	2	Procain-HCl	10
klar; farblos	2	Librium (Chlordiazepoxid-HCl)	10
opak; grau	2	Librium (Chlordiazepoxid-HCl)	10
opak-body:weiß opak-cap :gelb	3	Acetexa (Nortriptylin-HCl)	28,5
klar; farblos	2	Aolept (Periciazin)	10

Die Kapseln wurden 14 Tage lang in Hygrostaten mit 33, 52, 75 und 90 % r.F. wie auch in Raumluft (*) gelagert.

Bei den folgenden Versuchen wird unterschieden zwischen der Lösungsgeschwindigkeit der Kapselwand und der Freisetzungsgeschwindigkeit des Kapselinhalts. Während der lösliche Kapselinhalt zumindest bei den von mir gefüllten Kapseln nur aus einer Substanz, nämlich dem Arzneistoff bestand, und deshalb das Freisetzungsprofil anhand einer entsprechenden UV-Absorption verfolgt werden konnte, war dies bei der Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit des Wandmaterials nicht ohne

weiteres möglich. Die Gelatinehülle einer Steckkapsel besteht neben den unterschiedlichen Proteinketten aus Hilfsstoffen und geringen, herstellungsbedingten Verunreinigungen. Es kann entweder eine dieser Substanzen repräsentativ für die Lösung des Wandmaterials photometrisch gemessen werden oder aber die Lösungsgeschwindigkeit des Wandmaterials wird in seiner Gesamtheit bestimmt.

1.2.2. Die Lösungsgeschwindigkeit der Kapselwand

Zunächst wurde die Lösungsgeschwindigkeit einer gefärbten Hartgelatine kapsel anhand des roten Farbstoffes aus der Hülle verfolgt. Die Extinktion wurde im grünen Bereich des sichtbaren Lichts bei 520 nm bestimmt.

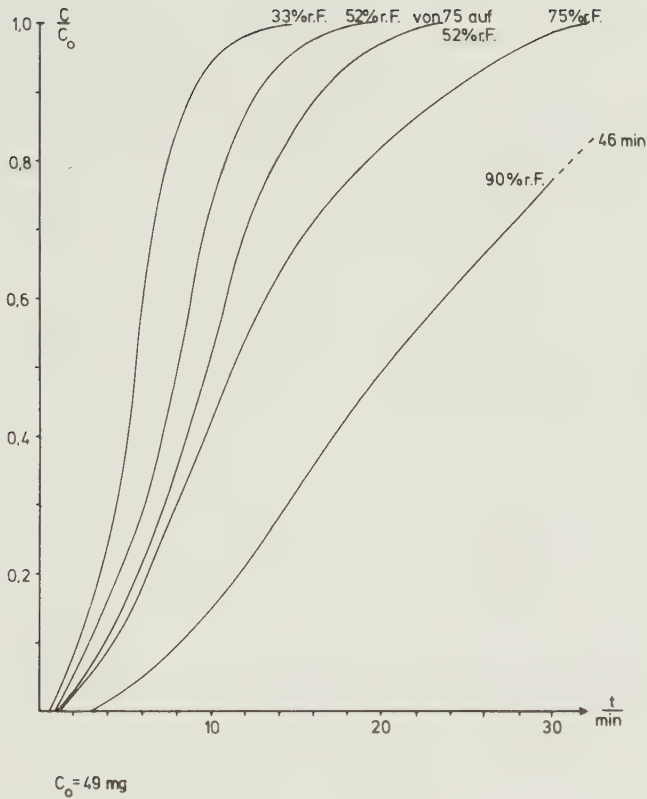


Abbildung 2: Lösungsgeschwindigkeit von Hartgelatine kapseln verfolgt anhand ihres Farbstoffes

Das bei hoher relativer Luftfeuchtigkeit zusätzlich in die Gelatine eingebaute Wasser kann den roten Farbstoff in der Kapselwand lösen. Nun sollte man vermuten, daß ein bereits gelöster Farbstoff auch schnell in das Lösungsmittel übertritt. Der rote Farbstoff müßte also aus der 90 % r.F. Kap-

sel schneller freigesetzt werden als aus der 33 % r.F. Kapsel. Die ermittelten Freisetzungsprofile haben jedoch einen genau gegenteiligen Verlauf. Das bedeutet, daß nicht das Lösen des Farbstoffes im Wasser der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, sondern die Diffusion des Farbstoffes aus der gequollenen Gelatine ins Lösungsmittel. Je nach dem Verquellungsgrad der Gelatine wird dies mehr oder weniger stark behindert. Ähnlich wie beim Retardeffekt der Hydrokolloidmatrixtabletten wird auch hier der Inhaltsstoff aus gequollenem Material verzögert freigegeben.

Klare, farblose Hartgelatine kapseln wurden den gleichen Lösungsversuchen unterworfen. Da bei Gelatine ein eindeutiges Absorptionsmaximum fehlt, wurde an der Flanke bei 235 nm gemessen.

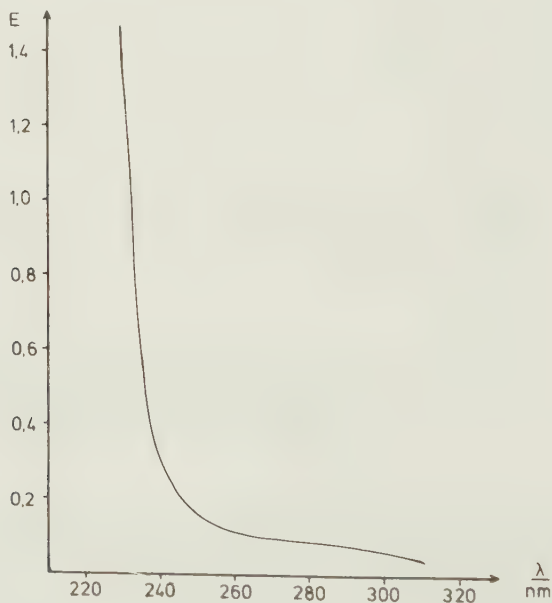


Abbildung 3: UV-Spektrum von Hartgelatine-kapseln

Die eingesetzten klaren, farblosen Hartgelatine kapseln verhielten sich, äußerlich betrachtet, wie die roten Kapseln. Die Lösungsgeschwindigkeitskurven (Abbildung 4) verliefen jedoch vollkommen anders. Am schnellsten lösten sich die 90 % r.F. Kapseln im Wasser. Nach gut einer halben Stunde waren sie vollständig gelöst, während von der 33 % r.F. Kapsel in derselben Zeit nur knapp 30 % in Lösung waren.

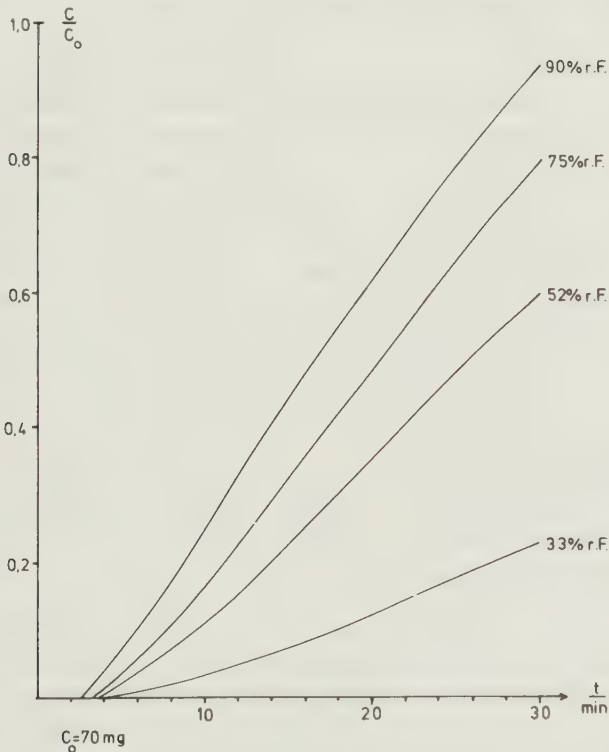


Abbildung 4: Lösungsgeschwindigkeit von Hartgelatine kapseln

Das bedeutet, daß vorgequollene Gelatine sich in Wasser wesentlich schneller löst als trockenes Material. Hier muß

zunächst eine Quellung stattfinden, bevor die Eiweißketten bzw. Kettenbruchstücke soweit getrennt sind, daß sie frei beweglich werden und schließlich kolloidal in Lösung gehen. Die Freisetzungsgeschwindigkeit nahm kontinuierlich ab mit der Zunahme der Luftfeuchtigkeit, bei der die Kapseln gelagert wurden. Außerdem wurden Kapseln vermessen, die zunächst bei 75 % r.F., dann bei 52 % r.F. gelagert wurden. Diese Freisetzungskurve verlief ähnlich der Kurve, die der einer 14-tägigen Lagerung bei 52 % r.F. entsprach.

Äußerlich veränderten sich die 90 % r.F. Kapseln am stärksten. Sie verklebten an den Berührungsstellen untereinander, ließen sich nicht mehr öffnen und bildeten auf Druck Blasen aus. Dies wurde, wenn auch nicht in so starkem Maße, auch bei den 75 % r.F. Kapseln beobachtet. Einwandfrei verhielten sich dagegen die bei 52 % r.F. und 33 % r.F. gelagerten Kapseln bezüglich ihrer Handhabung. Übersteigt der Wasserdampfdruck der umgebenden Atmosphäre den der Gelatine, so nimmt diese Wasser auf und quillt. Die einzelnen Proteinketten bauen Wassermoleküle in ihr Gerüst ein. Der Abstand der Ketten untereinander weitet sich, enge Verschlaufungen können sich lösen und energetisch günstigere Positionen einnehmen. Die Umorientierung der Ketten führt u.a. dazu, daß sie in Beziehung treten zu Eiweißketten von benachbarten Kapselteilen, sei es zwischen Ober- und Unterteil oder zwischen verschiedenen, nebeneinander liegenden Kapseln.

Insgesamt geht die Lösung von Gelatinekapseln in 37°C warmem Wasser nur sehr langsam vonstatten. Nach Pouradier (36, 37) geht die Lösung der Gelatine nicht mit einer Modifikationsumwandlung einher; die Lösungsgeschwindigkeit hängt von der Möglichkeit der Moleküle ab, sich aus dem Gelgerüst zu lösen. Dies wiederum ist ein von der Temperatur abhängiger Vorgang, so daß das Löslichkeitsverhalten der Proteine in gewissem Grade verglichen werden kann mit dem der Kristalloide, wobei oberhalb von 26°C eine deutliche Zunahme der Löslichkeit

festzustellen ist (38). Die Lösungsgeschwindigkeit ist zudem pH abhängig (39), die spontane Löslichkeit selbst wird als Funktion des Quellungsgrades angesehen und soll von der Menge des Bodenkörpers abhängig sein (40).

Diese Versuche verdeutlichen, daß nicht von der Diffusion des Kapselfarbstoffes auf die Lösungsgeschwindigkeit der Gelatine geschlossen werden darf. Beide Vorgänge werden von der relativen Luftfeuchtigkeit beeinflusst, jedoch in vollkommen unterschiedlicher Weise.

1.2.3. Die Freisetzungsgeschwindigkeit der Kapselinhaltsstoffe

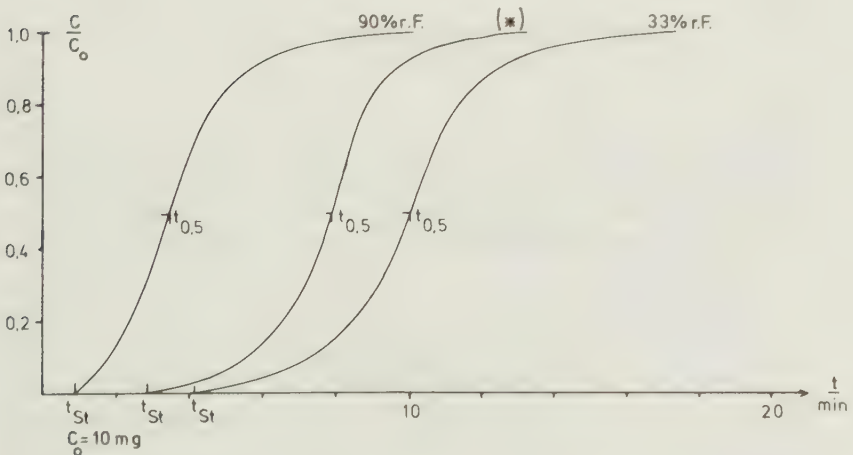


Abbildung 5: Freisetzungsgeschwindigkeit von Procain-HCl

Die Freisetzungskurven der mit Procain-HCl gefüllten Kapseln beginnen entsprechend ihrer unterschiedlichen Lagerung bei

der Zeit t_{Start} ($= t_{\text{St}}$). Nach der Zeit $t_{0,5}$ sind 50 % des Arzneistoffes freigesetzt. Schließlich nähert sich die Kurve asymptotisch der vollständigen Freisetzung ($\frac{C}{C_0} = 1$) nach der Zeit $t_{1,0}$. Da diese Freisetzungssprofile dem sigmoiden Verlauf der Lösungsprofile der klaren, farblosen Hartgelatinekapselformen entsprechen und um die Versuchsdauer wesentlich zu verkürzen, betrachtete ich die Kurven fortan nur bis zur 50 %igen Freisetzung.

a.) Procain-HCl in klaren, farblosen Kapseln

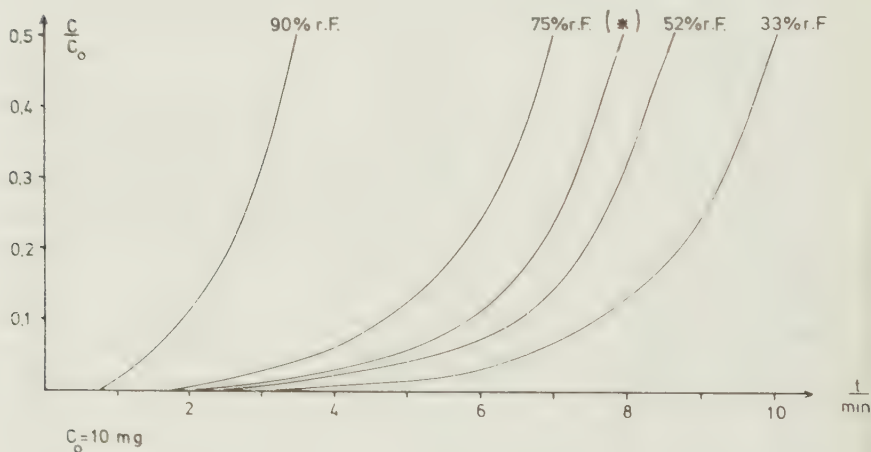


Abbildung 6: Freisetzungsgeschwindigkeit von Procain-HCl

Die trockenen 33 % r.F. Kapseln setzten den Wirkstoff am langsamsten frei. Es folgten die 52 % r.F. Kapseln, die in Raumluft gelagerten und die 75 % r.F. Kapseln in einer fast parallelen Kurvenschar. Deutlich größer war die Freisetzungsgeschwindigkeit der 90 % r.F. Kapseln.

b.) Chlordiazepoxid-HCl in klaren, farblosen Kapseln

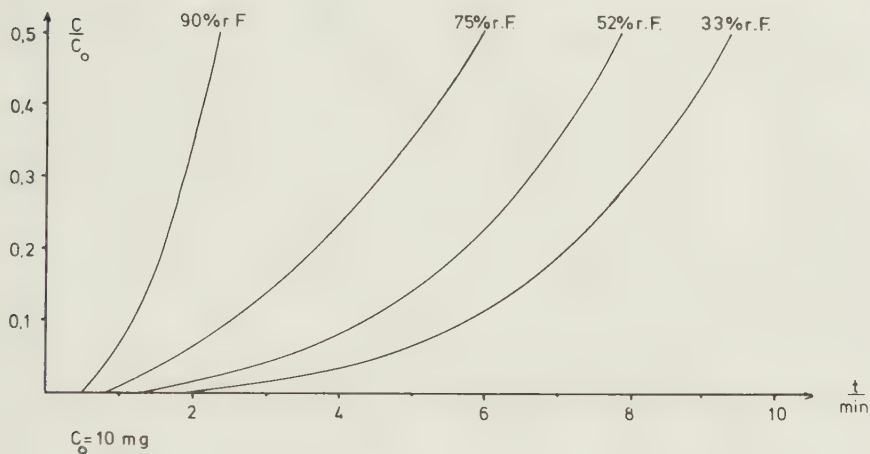


Abbildung 7: Freisetzungsgeschwindigkeit von Chlordiazepoxid-HCl

Verglichen mit den Freisetzungskurven des Procain waren diese etwas steiler, d.h. das Pharmakon wurde etwas schneller freigesetzt. Deutlich war auch hier der Unterschied zwischen den 90 % r.F. Kapseln und den 75 % r.F. Kapseln zu erkennen. Während die Freisetzung des Chlordiazepoxid-HCl bereits nach 30 Sekunden (90 % r.F.) bzw. nach zwei Minuten (33 % r.F.) begann, war Procain-HCl erst etwa eine halbe Minute später nachweisbar. Abgesehen von geringen Unterschieden ähnelten sich die Kurvenverläufe beider Pharmaka.

c.) Chlordiazepoxid-HCl in opaken, grauen Kapseln

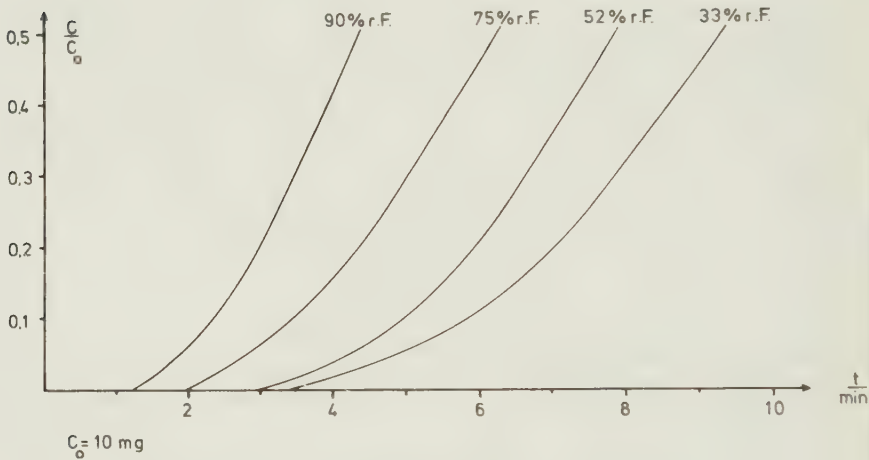


Abbildung 8: Freisetzungsgeschwindigkeit von Chlordiazepoxid-HCl

Auffallend war hier, daß im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Kurvenscharen die 90 % r.F. Kapseln einen ähnlichen Kurvenverlauf hatten wie die drei restlichen, bei niedrigen Luftfeuchtigkeiten gelagerten Kapseln. Diese Freisetzungprofile verliefen flacher als die des gleichen Arzneimittels in klaren Gelatine kapseln.

So wird deutlich, daß neben der Luftfeuchtigkeit Titandioxid als Weißpigment die Quellung der Kapsel und die Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneimittels beeinflusst.

d.) Nortriptylin-HCl in opaken, gefärbten Kapseln

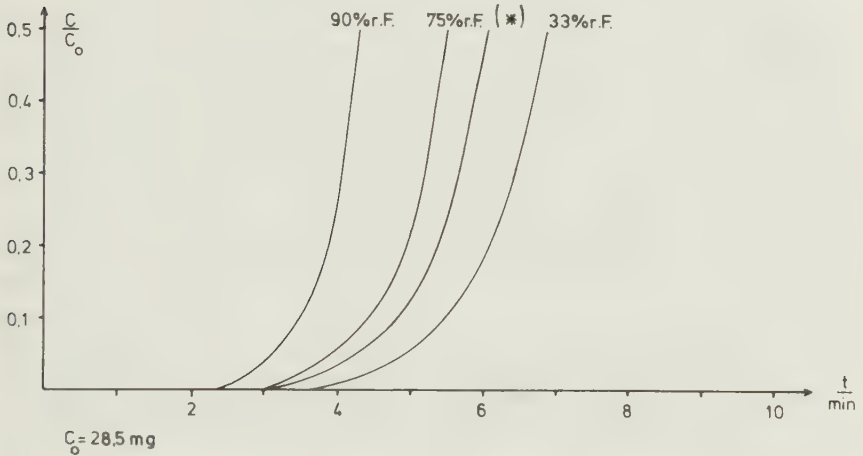


Abbildung 9: Freisetzungsgeschwindigkeit von Nortriptylin-HCl

Bei diesem Arzneimittel ähnelte der Kurvenverlauf dem des Chlordiazepoxid-HCl in opaken Kapseln. Die Kurven waren hier insgesamt etwas steiler, was bedingt sein konnte durch eine größere Kapseloberfläche oder aber eine unterschiedliche Zusammensetzung des Kapselwandmaterials. Signifikant war auch hier, daß keine deutlich raschere Freisetzung der 90 % r.F. Kapseln stattfand. Die in Raumluft gelagerten Kapseln (*) lagen mit ihren Freisetzungsgeschwindigkeiten zwischen denen der 33 % r.F. und der 75 % r.F. Kapseln.

e.) Periciazin in klaren, farblosen Kapseln

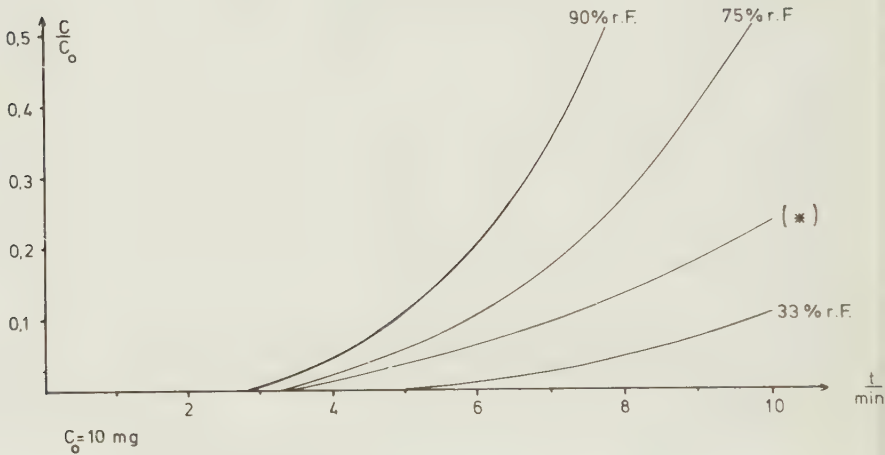


Abbildung 10: Freisetzungsgeschwindigkeit von Periciazin

Dieser Versuch zeigte, daß die Freisetzung eines schwer wasserlöslichen Pharmakons nach der Salzbildung prinzipiell so verlief wie bei wasserlöslichen Substanzen; d.h. gequollene Kapseln setzten den Wirkstoff schneller frei als trockene. Andererseits war der Kurvenverlauf deutlich flacher als bei den Hydrochloriden.

Bei der Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von Gelatine-kapseln in Wasser und in 0.1 n Salzsäure konnte ich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Unter den gegebenen Versuchsbedingungen sollte deshalb die relativ niedrige Freisetzungsgeschwindigkeit des Pharmakons darauf zurückzuführen sein, daß vor dem Lösen eine Salzbildung stattfinden muß.

1.2.4. Diskussion

Eckert und Mitarbeiter (8) verglichen in ihrer Untersuchung über die Wirkstofffreigabe aus Weichgelatine kapseln das in-vitro- und das in-vivo-Verfahren. Einander gegenübergestellt wurden die Polyäthylenbeutel-Methode nach Widmann (18), die Röntgenkontrolluntersuchung und das Gemini-Verfahren mit der pH Endoradiosonde. Trotz der von Eckert (8) festgestellten Differenzen zwischen beiden Methoden habe ich mich für ein in-vitro-Lösungsmodell entschieden. So ließen sich mit einfach durchzuführenden Versuchen der Einfluß der Luftfeuchtigkeit auf die Freisetzungsgeschwindigkeit der Kapseln demonstrieren.

Wie zuvor beschrieben, hat Gelatine eine relativ geringe Lösungsgeschwindigkeit. Für die Arzneistoffliberation hat die Auflösungsdauer der gesamten Gelatine jedoch keine Bedeutung. Der Arzneistoff wird bei einer Kapsel dann freigesetzt, wenn die Kapsel zumindest an einer Stelle ein Loch aufweist; das Platzen oder Aufreißen wird immer am locus minoris resistentiae stattfinden. Der Zerfallsmechanismus wurde von Czetsch-Lindenwald (11) beschrieben. Er beobachtete für Steckkapseln eine Zerfallszeit von zwei Minuten in 37°C warmem Wasser, während die leere Hülse eine Stunde bis zur vollständigen Auflösung benötigte.

Der für die Freisetzung notwendigen Porenbildung geht eine Aufweichung des Materials voraus, d.h. je gequollener die Gelatine ist, desto eher treten die Proteinketten soweit auseinander, daß das Lösungsmittel in die Kapsel eindringen kann und diese auswäscht. Somit hat die Luftfeuchtigkeit einen entscheidenden Einfluß auf die Freisetzungsprofile der Steckkapseln. Um diesen meist unkontrollierbaren Einfluß auf die Lösungs- und Freisetzungsgeschwindigkeit ausschließen zu können, sollten Gelatine und Gelatineprodukte vor Versuchsbeginn bei konstanter Luftfeuchtigkeit gelagert werden.

Keine Bedeutung hat dagegen die verzögerte Freisetzung oberhalb von $\frac{C}{C_0} > 0,9$, verursacht durch die Adsorption des Arzneimittels an die Gelatine. In vivo wird Gelatine im Magen-Darm-Trakt vollständig verdaut, so daß der Wirkstoff resorbiert werden kann.

Die unterschiedlichen Freisetzungsprofile von klaren und opaken Kapseln lassen sich durch den Gehalt an Titardioxid erklären. Hom und Mitarbeiter (14) fanden, daß ein 5 %iger TiO_2 Zusatz die Sauerstoffpermeabilität von Weichgelatine-kapseln herabsetzt. Zudem behindert TiO_2 die Wasseraufnahme, wie eingangs festgestellt, und erhöht die Stabilität der Kapsel. So kommt es bei pigmentierten Kapseln zu einer etwas langsameren Freisetzung. Eventuell spielen auch noch geringe Adsorptionseffekte des Arzneimittels am feinzerteilten TiO_2 eine Rolle.

Bei der praktischen Anwendung von klaren und opaken Hartgelatine-kapseln dürften die durch Luftfeuchtigkeit verursachten, unterschiedlichen Freisetzungskurven und die Diffusion der Inhaltsstoffe in die Kapselwand keine wesentliche Rolle spielen. Hier sind der Zustand des Patienten, eine eventuelle Nahrungsaufnahme u.a.m. bedeutsamer für die Freisetzung und Resorption des Arzneimittels. Dagegen sind bei wissenschaftlichen Untersuchungen in vitro wie auch in vivo solche Einflüsse zu berücksichtigen.

2. Der Einfluß von Hilfsstoffen auf die Gelfestigkeit von Gelatine

Bei der Kapselherstellung wird neben Gelatine, Wasser und Glycerin häufig Titandioxid als Weißpigment zugesetzt. Man erhält so weiße, opake Kapseln, die zusätzlich noch angefärbt werden können. Schenk (41) stellte bei den mit TiO_2 versetzten Kapseln eine größere Formstabilität fest, die auch nach Behandlung mit feuchter Luft noch nachweisbar war. Ähnliches bestätigte Marquardt (42) durch die Beobachtung, daß sich pigmentierte Kapseln auf Abfüllmaschinen besser verarbeiten lassen. Die Schwankungen der Kapselwandstärke, auch nach Verquellung, sind bei pigmentierten Kapseln geringer als bei klaren Hartgelatinekapseln.

Die Reaktion des Pigments TiO_2 , das je nach pH in entsprechenden Hydroxokomplexionen (z.B. als $\text{Ti}(\text{OH})_3^+$ und als $\text{Ti}(\text{OH})_5^-$) vorliegt (43), führt zu einer Fixierung und Orientierung der Proteinketten innerhalb der Gelatine. Da für diese Bindung hauptsächlich H-Brücken verantwortlich sind, erklärt sich die insgesamt geringere Wasseraufnahme und größere Formstabilität der pigmentierten Gelatine. Ein Teil der für H-Brückenbindungen in Frage kommenden Positionen ist bereits durch TiO_2 besetzt, was die anfangs erwähnte, geringere Lösungsgeschwindigkeit der pigmentierten Kapseln verständlich macht. Die größere Formstabilität der pigmentierten Kapseln gegenüber den klaren sollte sich eigentlich auch in einer erhöhten Gelfestigkeit der Gelatine ausdrücken und nachweisen lassen.

2.1. Die Gelfestigkeit

Die Gelfestigkeit ist ein bedeutendes Qualitätsmerkmal für die Gelatine. Verschiedene Faktoren beeinflussen sie. Die wesentlichen sind:

a) Die Konzentration

Leick (44) fand bereits 1904, daß die Gelfestigkeit proportional dem Quadrat der Gelatinekonzentration ist. Verschiedene Autoren (45, 46, 47) untersuchten diese Beziehung ebenfalls, schränkten jedoch die Gültigkeit der Leickschen Aussage ein u.a. für eine Konzentration bis zu 20 g/100 ml (48).

b) Das Molekulargewicht

Bekannt ist, daß schonend hergestellte Gelatine ein hohes Molekulargewicht und eine große Gelfestigkeit besitzt. Versuche, eine Beziehung zwischen Molekulargewicht und Gelfestigkeit herzustellen, sind von einigen Autoren (45, 49, 50, 51) unternommen worden; eine alle Phänomene beschreibende Gesetzmäßigkeit wurde jedoch nicht gefunden. Der hydrolytische Abbau der Gelatine erniedrigt zwar die Viskosität des Sols, die Gelfestigkeit kann aber unverändert bleiben. Morel (52) führte dies auf den Einfluß der für die Gelfestigkeit verantwortlichen Gruppen der Proteine zurück.

c) Die H-Ionen Konzentration

Es besteht kein direkter Zusammenhang zwischen dem pH und der Gelfestigkeit (46). Innerhalb des Bereichs von pH 5 bis pH 8 ist die Gelfestigkeit praktisch unabhängig von der H-Ionenkonzentration (48, 53, 54). Hopp (54) beobachtete eine reversible Gelfestigkeitsabnahme, die direkt von einem hydrolytischen Abbau der Gelatine begleitet wurde.

d) Die Reifung

Die Lagerzeit, in der sich das Gelgerüst aufbauen kann, beeinflußt die Gelfestigkeit (55, 56). Nach vier Tagen erreicht diese ein Maximum (57). Außerdem erreicht sie ihren Endwert bei einer bestimmten Temperatur schneller, wenn die Probe zunächst unterkühlt wird als wenn die Meßtemperatur nur durch Abkühlen erreicht wird (45).

Natürlich hängt die Gelfestigkeit außerdem ab von der Meßtemperatur (58), vom Lösungsmittel und von löslichen bzw. unlöslichen Substanzen, die der Gelatine beigemischt sind (59, 60).

Um reproduzierbare und miteinander vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, müssen alle die Gelfestigkeit beeinflussenden Faktoren soweit wie möglich konstant gehalten werden. Dies bedingt u.a. für eine Versuchsreihe, daß nur mit einer Gelatinecharge gearbeitet wird.

2.2. Geräte zur Bestimmung der Gelfestigkeit

2.2.1. Konventionelle Gelfestigkeitstester

Zur Bestimmung der Gelfestigkeit werden die unterschiedlichsten Methoden und Geräte vorgeschlagen. Bereits 1925 stellte Sauer (61) ein Gerät zur Messung des Elastizitätsmoduls vor. Da hier die Kraft pro Fläche ($\text{Pa}^{1)}$) gemessen wurde, war ein Vergleich mit anderen Ergebnissen möglich. Das Meßprinzip beruhte darauf, daß die Verformung des Gels mittels Preßluft gemessen wurde.

Tatsächlich von Bedeutung ist jedoch heute noch immer der Gelfestigkeitstester nach Bloom, kurz Bloommeter genannt (62, 63).

1) SI-Einheit: $1 \text{ Pa} = 1 \text{ N} \cdot \text{m}^{-2} = 1 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-2}$

Prinzip des Bloommeters:

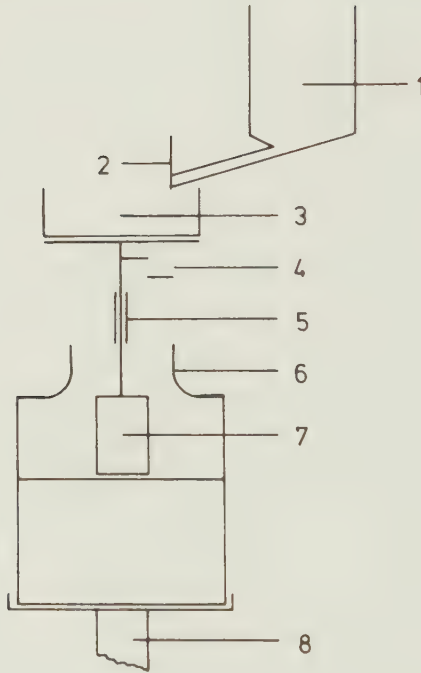


Abbildung 11: Skizze des Bloommeters

- 1 - Schrotvorratsgefäß
- 2 - magnetisch gesteuerte Sperre
- 3 - Schrotauffanggefäß
- 4 - elektrischer Schließkontakt
- 5 - Stempelführung
- 6 - Bloomglas
- 7 - Stempel
- 8 - Bloomglashalterung

Eine nach Bloom bereitete Probe wird so an den Stempel gebracht, daß dieser sie gerade berührt. Nach dem Öffnen der Sperre (2) läuft solange Bleischrot aus dem Behälter (1) in die Schale (3), bis das Gewicht ausreicht, den Stempel (7) 4 mm tief in die Probe einzudrücken. Ausgelöst durch den Kontakt (4) wird dann die Sperre (2) elektromagnetisch geschlossen. Das Gewicht des Schrotes incl. Schale entspricht dem Bloomwert in Gramm.

Durch Verwendung des "Dummy Bloom" aus Federstahl (64) an Stelle von Standardgallerte versuchte man, einheitliche Ergebnisse für diese Methode zu erzielen, da die Resultate verschiedener Untersucher oft stark voneinander abwichen.

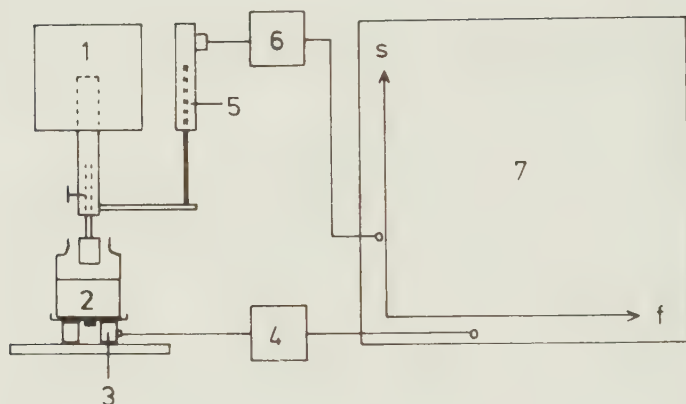
Trotzdem ist diese Konventionsmethode als solche mit vielen Fehlern behaftet und deshalb kritisch zu betrachten, zumal der Bloomwert mit keiner der CGS-Einheiten direkt verglichen werden kann. Dies soll hier jedoch nicht diskutiert werden, da der Bloomwert zur Zeit noch ein gebräuchliches Maß zur Charakterisierung der Gelatinequalität ist.

2.2.2. Das Gelometer

Vorgestellt wird ein Gerät, das die Meßprinzipien des Bloometers übernimmt und folgende Vorteile gegenüber dem konventionellen Gerät aufweist:

1. Kein Einfluß einer Tarierfeder auf die Messung.
2. Reproduzierbare Stempelgeschwindigkeit durch gleichmäßig laufenden, stark untersetzten Elektromotor.
3. Automatische Bestimmung der Probenoberfläche.
4. Registrierung des Kraft/Weg-Verlaufs während der Messung.
5. Durch Änderung der Stempelfläche ist das Messen direkt in Pascal möglich.
6. Ablesen des Bloomwertes durch elektronische Anzeige möglich.

Prinzip des Gelometers:



Gelometer

Abbildung 12: Schematischer Aufbau

- 1 - Antrieb mit Stempel
- 2 - Bloomglas mit Probe
- 3 - piezoelektrischer Kraftaufnehmer
- 4 - Meßverstärker
- 5 - induktiver Weggeber
- 6 - Meßverstärker
- 7 - Zweikanalschreiber (x/y)

Durch einen Austausch der Werkzeuge und einen zusätzlich angebrachten, induktiven Weggeber wurde der Tablettenbruchfestigkeitstester (144) zum Gelometer umgerüstet.

2.2.3. Auswertungsverfahren des Gelometers

Ein x-y Schreiber registriert die Spannungen der beiden Meßverstärker (4 und 6). Das Signal des piezoelektrischen Kraftaufnehmers ist proportional der auftretenden Kraft (f), das des induktiven Weggebers beschreibt den Stempelweg (s) während des Versuchs. Die Auswertung kann graphisch und rechnerisch erfolgen nach folgendem Schema:

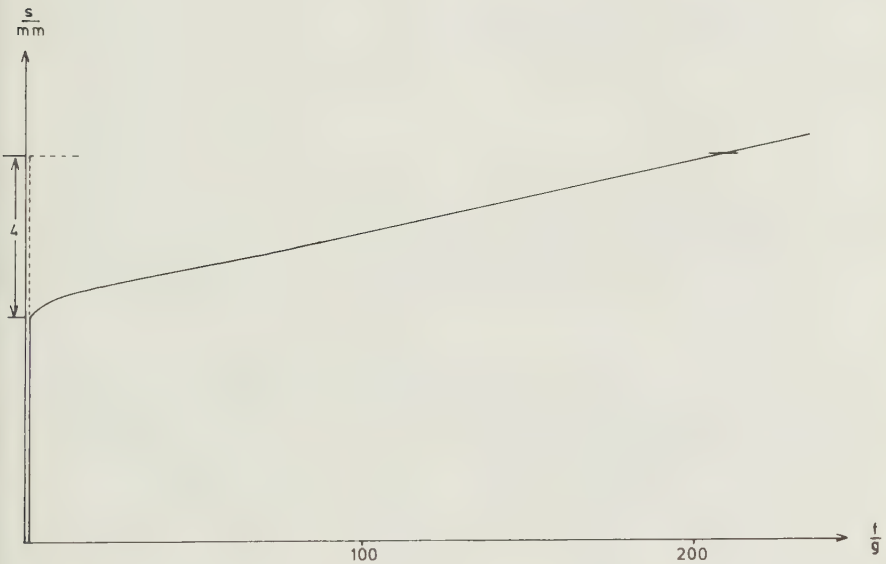


Abbildung 13: Kraft-Weg-Kurve des Gelometers

a) Graphische Auswertung

Als Abszisse wird die Kraft und als Ordinate der Stempelweg aufgetragen. Beide Meßgrößen werden geeicht. Die Kurve beginnt im Koordinatenursprung und ohne daß eine Kraft auftritt, legt der Stempel den Weg bis zur Probenoberflä-

che zurück. Sobald der Stempel die Probenoberfläche berührt, tritt ein entsprechender Widerstand (Kraft) auf. Aus Weg und Kraft resultiert ein Vektor mit mehr oder minder großer Steigung je nach der Kraft bzw. der Gelfestigkeit. Nach dem Abtragen einer vier Millimeter entsprechenden Strecke wird die Länge der in diesem Punkt errichteten Senkrechten bis zum Schnittpunkt mit der Meßgeraden bestimmt. Die Länge entspricht dem Bloomwert. Bei Gelatinen bekannter Bloomwerte lieferte das Gelometer vergleichbare Werte.

b) Rechnerische Auswertung

Da jede graphische Auswertung durch eine mathematische Berechnung des Meßwertes zu ersetzen ist, habe ich die Gelfestigkeit für einige Beispiele berechnet. Bei diesem Auswerteverfahren wurden die einzelnen Meßpunkte aus den graphisch erstellten Kurven in Millimeter-Schritten abgelesen und auf einen Rechner übertragen. Die Gelfestigkeit wurde berechnet als Schnittpunkt einer Geraden mit einem Polynom 1. bis 3. Grades. Ich erhielt folgende Ergebnisse:

Tabelle 3: Vergleich der Auswertungsverfahren

Probe	Gelfestigkeit [g]			
	graphisch	Polynom 1.	2.	3. Grades
A	232	232	231	227
B	272	274	268	267
C	60	60	58	58
D	105	104	99	99
E	115	116	116	114

Da die Werte miteinander vergleichbar sind, habe ich mich bei den meisten Versuchen für das weniger aufwendige, graphische Auswerteverfahren entschieden. Der zu Beginn der Kurve geringe Kraftanstieg wurde vernachlässigt. Die rechnerische Methode ist prinzipiell auch im 'on-line' Betrieb möglich.

2.3. Bestimmung der Gelfestigkeit mit dem 'Gelometer'

2.3.1. Vorbereitung der Probe

Die Proben für die Bestimmung der Gelfestigkeit wurden stets nach der Methode nach Bloom bereitet, wobei allerdings die eingesetzte Gelatinemenge entsprechend den Erfordernissen abweichen konnte; eventuell wurden Zuschläge zugesetzt. Deshalb wird die Gelatinekonzentration bei der Bestimmung der Gelfestigkeit gesondert angegeben und außerdem nicht vom Bloomwert, sondern von Gelfestigkeit gesprochen. Der Bloomwert bezieht sich nur auf eine Gelatinekonzentration von 6,6 %.

2.3.2. Der Einfluß von TiO_2

Für die Kapselherstellung wird ein etwa 30 %iges Gelatine-Sol eingesetzt. Deshalb führte ich zunächst die Gelfestigkeitsversuche mit dieser Gelatinekonzentration unter Zusatz von TiO_2 durch.

Tabelle 4: 30 %ige Gelatine + TiO_2

TiO_2 -Zusatz	Gelfestigkeit [g]
---	760
0,5	760
1	745
2	740
5	770

Da bei diesen Meßreihen keine deutliche Verfestigung durch TiO_2 festgestellt werden konnte (die geringen Schwankungen sind bei hohen Werten durch die graphische Auswertung bedingt), habe ich die Gelatinekonzentration erniedrigt.

Tabelle 5: 15 %ige Gelatine + TiO_2

TiO_2 -Zusatz	Gelfestigkeit [g]
---	685
0,5	675
1	680
2	685
5	690

Tabelle 6: 10 %ige Gelatine + TiO_2

TiO_2 -Zusatz	Gelfestigkeit [g]
---	540
0,5	520
1	520
2	505
5	510

Auch bei diesen Versuchen trat keine mit dem Gelometer meßbare Erhöhung der Gelfestigkeit gegenüber dem nicht pigmentierten Gelatine-Gel auf. Zu beobachten war jedoch eine Sedimentation des TiO_2 .

Um noch geringere Gelatinekonzentrationen einsetzen zu können, mußte diese Sedimentation verzögert werden. In Frage kamen solche Hilfsstoffe, die die Viskosität des Gelatine-Sols erhöhten und mit der Gelatine und dem Arzneimittel kompatibel waren. Benötigt wurde ein indifferenten Hilfsstoff mit der Fähigkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken. Diese sollten den Gelzustand zusätzlich stabilisieren und die Gelfestigkeit erhöhen. Zudem sollte der Hilfsstoff leicht und problemlos zu verarbeiten sein. Geeignet waren alle Hydrogelbildner, die diese Anforderungen erfüllten. Bei organischen Hydrogelbildnern waren zumeist Verarbeitungsprobleme

vorhanden, so z.B. die der Verarbeitung vorausgehende Quellung (Stärke, Alginat u.a.) und die ausschließliche Kaltverarbeitung (Methylcellulose). Diese Gruppe der Hilfsstoffe war für Gelatine-Rezepturen nur beschränkt einsetzbar bzw. schied gänzlich aus; deshalb beschränkten sich die Untersuchungen auf die anorganischen Hydrogelbildner. Gebräuchlich aus dieser Gruppe sind Quelltone und hochdisperses Siliciumdioxid.

a) Quellton (Bentonit)

Quellton besteht hauptsächlich aus Montmorillonit:

$\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ mit wechselnden Mengen an Calcium, Magnesium und Eisen.

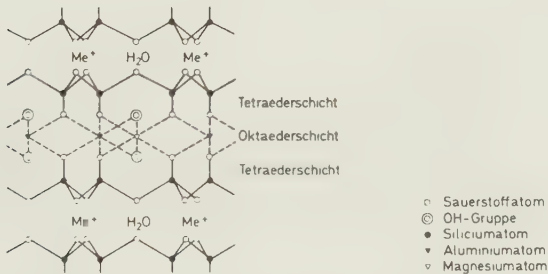


Abbildung 14: Schichtaufbau von Montmorillonit
(aus List-Arzneiformenlehre)

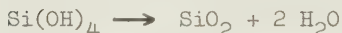
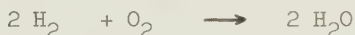
Da die durch einen isomorphen Ersatz der Si^{4+} und der Al^{3+} -Kationen durch Mg^{2+} , Fe^{2+} und Fe^{3+} -Ionen entstehenden Ladungsdifferenzen von Na^+ und Ca^{2+} -Ionen ausgeglichen werden, diese ihrerseits aber leicht austauschbar sind, stellen Bentonite ausgeprägte Kationenaustauscher dar. Dies führt zu einer verzögerten Freisetzung bzw. u. U. zu einer starken Sorption des Arzneimittels.

b) Hochdisperse Kieselsäure

Feinzerteilte bzw. hochdisperse Kieselsäure wird technisch nach zwei Verfahren hergestellt, nämlich durch a) Mikronisation eines Kieselsäuregels (Sylloid) und durch b) Pyrolyse von SiCl_4 (Aerosil).

ad a) Aus löslichen Silikaten wird die unlösliche Kieselsäure durch Protonenzugabe ausgefällt. Das entstandene Silica Gel wird gereinigt, getrocknet und mikronisiert, wobei die große Porosität erhalten bleibt. Dieses Verfahren liefert eine enge Korngrößenverteilung.

ad b) Die Pyrolyse in der Knallgasflamme läßt sich durch folgende Reaktionsgleichung beschreiben:



Die entstehenden Primärpartikel sind 7 bis 12 nm ('Aerosil-Aerosol') groß und agglomerieren bald zu Sekundärpartikeln. Aerosilteilchen sind praktisch porenfrei, d.h. die spezifische Oberfläche ist annähernd gleich der geometrischen Oberfläche (65).

Tabelle 7: Physikalische und chemische Kenndaten der eingesetzten Kieselsäuren

	Aerosil		Syloid			
	200	380	A1-1	74	244	385
Teilchengröße	12 nm (Primärpartikel)	7 nm	12 μm (nominelle	9 μm Teilchengröße)	4 μm Teilchengröße)	5 μm
BET-Oberfläche [m ² /g]	200 $\pm$ 25	380 $\pm$ 30	750	320	300	400
Schüttgewicht [g/l]	60	60	400	220	100	150
pH-Wert	3,6-4,3 (4%ige Disper- sion)	3,6-4,3	4	7	7	3

Syloid und Aerosil sind röntgenamorphe, hochdisperse Kieselsäuren, die sich trotz chemisch gleicher Summenformel in wesentlichen Eigenschaften unterscheiden:

1. Die Porosität des Aerosils ist geringer als die des Syloids.
2. Syloidpartikeln sind etwa um den Faktor 10^3 größer als Aerosilpartikeln.
3. Hieraus resultiert ein größeres Schüttgewicht des Syloids.

Während Quellton zur verzögerten Freisetzung von adsorbierten Arzneistoffen neigt und deshalb nicht immer als Suspensionsstabilisator eingesetzt werden kann, geben die dispersen Kieselsäuren in wässrigem Milieu eventuell adsorbierte Wirkstoffe rasch und vollständig wieder frei. Dies wurde von Gstirner (66) in seiner Untersuchung über die Adsorption von Arzneistoffen an Aerosil in Tabletten bestätigt. Andere Au-

toren beobachteten (67, 68), daß bei Anwesenheit von Wasser Arzneimittel vollständig aus einer möglichen Sorption mit Aerosil gedrängt wurden. Lediglich bei grenzflächenaktiven quartären Ammonium- und Pyridiniumverbindungen in Suspensionen mit kolloidaler Kieselsäure wurden Abgabeverminderungen festgestellt (69). Speziell für den Einsatz dieser Hilfsstoffe zur Kapselherstellung sind diese Überlegungen nicht relevant. Hier kommt der Wirkstoff praktisch nur mit der trockenen Kapselwand in Berührung. Für alle anderen Arzneiformen aber, wo Gelatine als Hilfsstoff eingesetzt wird, müssen solche Sekundärreaktionen weitgehend ausgeschlossen werden.

Wegen der zu erwartenden, günstigeren Arzneistoffliberation wurde für die folgenden Versuche hochdisperse Kieselsäure eingesetzt.

2.3.3. Der Einfluß von Titandioxid auf die Gelfestigkeit unter Zusatz von Aerosil

Zu einer 6,6 %igen Gelatine wurden 1 % Aerosil 200 und unterschiedliche Konzentrationen von TiO_2 zugesetzt. Bestimmt wurde die Gelfestigkeit:

Tabelle 8: Die Gelfestigkeit unter Zusatz von Aerosil + TiO_2

6,6 %ige Gelatine	Gelfestigkeit [g]
ohne Zusatz	160
1% Aer. + 1% TiO_2	170
1% Aer. + 2% TiO_2	165
1% Aer. + 3% TiO_2	175

Die Gelfestigkeit hat unabhängig vom TiO_2 -Gehalt zugenommen. Die untersuchten Gelatine-Wasser-Gele enthielten soviel Wasser, daß eine Stabilisierung des Gelgerüsts durch TiO_2 nicht eintreten konnte, da das Protein zunächst das Wasser adsorbierte

Eine Trocknung wie etwa bei der Kapselherstellung war der Messung nicht vorausgegangen.

Während die eingangs zitierte größere Formstabilität mit dem Gelometer nicht nachweisbar war, deutete der geringe Kieselsäurezusatz bereits eine Gelverfestigung an. In den weiteren Versuchen wurde deshalb der Einfluß der hochdispersen Kieselsäuren auf die Gelfestigkeit der Gelatine verfolgt.

2.3.4. Der Einfluß von Syloid

Es wurden an 6,6 %igen Gelatine-Gelen mit einem Zusatz von jeweils 5 % Syloid der unterschiedlichen Typen die Gelfestigkeiten bestimmt:

Tabelle 9: Die Gelfestigkeit unter Zusatz von Syloid

ohne Zusatz	Gelfestigkeit			
	5 % Syloid-Zusatz			
6,6 % Gelatine	Typ <u>74</u>	<u>244</u>	<u>385</u>	<u>Al-1</u>
200 g	190 g	215 g	165 g	270 g

Die Gelatine ohne Zusatz besaß eine Gelfestigkeit von 200 Gramm. Das Zumischen von jeweils 5 % Syloid 74 bzw. 244 bewirkte praktisch keinerlei Veränderung der ursprünglichen Gelfestigkeit. Dagegen verursachte die Zugabe von Syloid 385 eine deutliche Erniedrigung der Gelfestigkeit um rund 17 %. Hier muß daran erinnert werden, daß Syloid 385 als wässrige Dispersion pH 3 aufweist. Die Bestimmung des pH-Wertes bei 60°C der für die Gelfestigkeit eingesetzten Proben ergab:

Tabelle 10: pH-Werte der Gelatinesole

ohne Zusatz	5 % Syloid	Zusatz	Typ	
	<u>74</u>	<u>244</u>	<u>385</u>	<u>Al-1</u>
5-5.5	5-5.5	5.5	3-3.5	5-5.5

Durch die Erhöhung der Protonenkonzentration wurde hier die Stabilität des Gelgerüsts erniedrigt. Günstiger fielen die Versuche mit dem Zusatz von Syloid Al-1 aus. Hier nahm die Gelfestigkeit um 35 % zu.

Die Abhängigkeit der Gelfestigkeit von der Syloidkonzentration wurde anschließend untersucht:

Tabelle 11: Die Gelfestigkeit unter Zusatz von Syloid-Al-1

6,6 % Gelatine + x % Syloid Al-1	Gelfestigkeit [g]
0	200
1	210
2	230
3	245
4	260
5	270
7,5	292
10	314

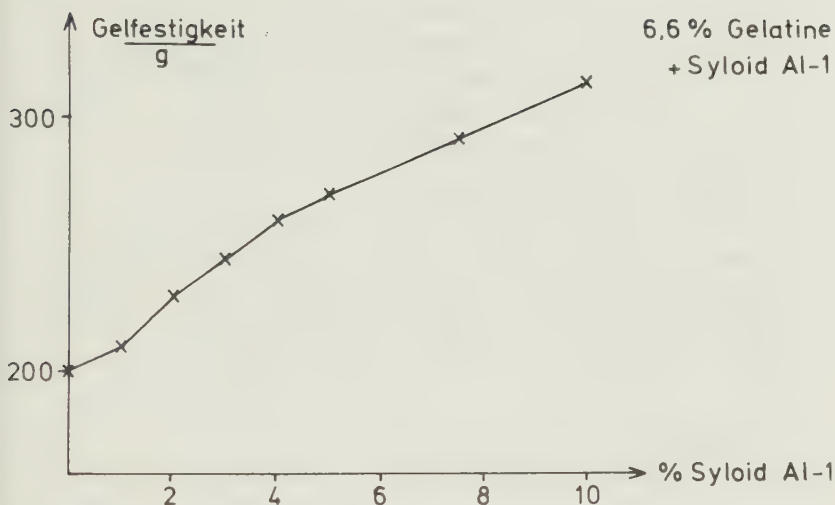


Abbildung 15: Die Gelfestigkeit in Abhängigkeit von der Syloid-Konzentration

2.3.5. Diskussion

Mit steigendem Anteil von Syloid Al-1 nimmt die Gelfestigkeit zu. Die Verfestigung des Gels kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden:

a) Die Syloid-Wasser-Wechselbeziehung

Mikronisiertes Silica Gel Al-1 adsorbiert ziemlich rasch bis zu etwa 41 Gewichts-% Wasser und bindet dies so fest, daß für eine Desorption immerhin eine Temperatur von 120°C benötigt wird (70). Da Syloid Al-1 lt. Firmenspezifizierung eine BET-Oberfläche von $750 \text{ m}^2/\text{g}$ hat, und die spezifische Oberfläche zum überwiegenden Teil (ca. 90 %) gleich

der inneren Oberfläche ist, muß das Wasser überwiegend in diesen Poren gebunden sein. Hier können sich durch die zahlreichen Silanol- und Siloxangruppen Wasserstoffbrücken mit dem Wasser ausbilden. Die Fixierung des Wassers kommt im Prinzip einer Konzentrationserhöhung der Gelatine gleich, die dann zur Gelverfestigung führt.

b) Syloid-Gelatine-Wechselwirkung

Während die innere Oberfläche des Syloids für die Eiweißmoleküle aus sterischen Gründen kaum verfügbar ist, - hier dürfte sich wohl bevorzugt Wasser anlagern -, sind allenfalls Wechselwirkungen zwischen der Gelatine und der geometrischen Oberfläche des Syloids möglich.

2.3.6. Der Einfluß von Aerosil

Analog zu den mit Syloid durchgeführten Versuchen wurde der Einfluß des hydrophilen Aerosils auf die Gelfestigkeit untersucht. Zu einem 6,6 %igen Gelatine-Gel mischte ich Aerosil 200 bzw. 380 in unterschiedlichen Konzentrationen.

Tabelle 12: Die Gelfestigkeit unter Zusatz von Aerosil

6,6 % Gelatine + Aerosil-Zusatz %	Gelfestigkeit [g] Aerosil-Typ	
	<u>200</u>	<u>380</u>
0	196	196
1	200	220
2	210	246
3	220	300
4	270	380
5	318	460

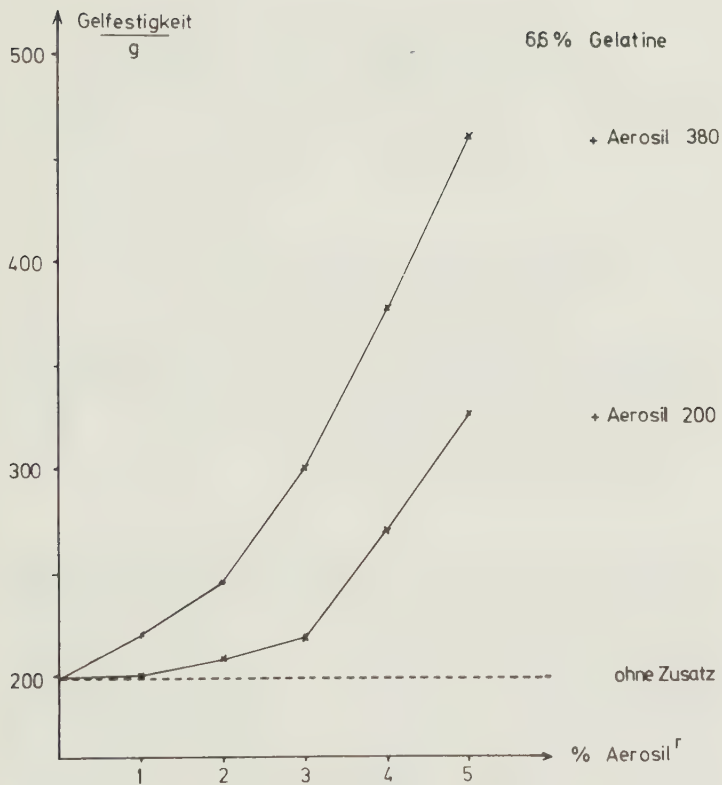


Abbildung 16: Die Gelfestigkeit unter Zusatz von Aerosil

2.3.7. Diskussion

Während die reine Gelatine eine Festigkeit von 196 Gramm hat, steigt die Gelfestigkeit bei einem Zusatz von 5 % Aerosil auf 318 bzw. 460 Gramm. Eine deutliche Zunahme der Gelfestigkeit konnte also in beiden Versuchsreihen nachgewiesen werden. Sie hängt ab von:

- a) der Konzentration und
- b) der spezifischen Oberfläche

des zugesetzten Aerosils.

Da Aerosil in niedrigen Konzentrationen - wie bei diesen Versuchen - kaum zur Ausbildung einer Gelstruktur in polaren Flüssigkeiten neigt (71, 72) (Wasserstoffbrückenbindungen mit der flüssigen Phase behindern bzw. heben die Gelierfähigkeit des Aerosils völlig auf), muß die Erhöhung der Gelfestigkeit andere Ursachen haben:

a) Aerosil-Wasser-Wechselwirkung

Zum einen stand für die Eiweißmoleküle im Vergleich zum reinen Gelatine-Gel weniger Wasser zur Verfügung, da das Wasser zum Teil vom Aerosil gebunden wurde. Im Gegensatz zum Syloid tritt das Wasser hier jedoch hauptsächlich mit der geometrischen Oberfläche in eine Wechselwirkung. Wassermoleküle lagern sich bei Kieselsäuren ausschließlich an die Silanolgruppen an (73).

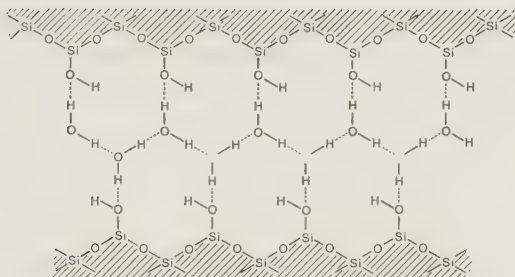


Abbildung 17: Wechselwirkungen zwischen
Aerosil-Teilchen über Wasser-
Moleküle
aus: Kautschuk u. Gummi,
Kunststoffe 20, 578 (1967)

b) Aerosil-Gelatine-Wechselwirkungen

Neben der Wasser-Sorption der Gelatine sind H-Brücken mit den reaktiven Gruppen der Aerosil-Oberfläche denkbar. Die Silanolgruppen reagieren wie das eingangs erwähnte TiO_2 unter Stabilisierung des Gelgerüsts, jedoch ist diese Reaktion wesentlich ausgeprägter wegen der besseren Möglichkeit, H-Brücken zu bilden (zum Vergleich: die Größe der agglomerierten Primärteilchen beträgt beim TiO_2 $0.3 \mu\text{m}$, die BET-Oberfläche $7.8 \text{ m}^2/\text{g}$) (74). Die Aerosil-Gelatine-Wechselwirkung muß sich durch andere physikalische Methoden nachweisen lassen, worauf ich später noch eingehen werde.

c) Aerosil-Aerosil-Wechselbeziehung

In einer Reihe von Arbeiten (75, 76, 67, 77) wurde der Anteil der Silanolgruppen auf der Aerosil-Oberfläche bestimmt. Auf einen Quadratmeter Aerosil-Oberfläche kommen etwa 5 bis 6 μMol OH-Gruppen, d.h. innerhalb eines Flä-

chenbereiches von 27 bis 32 Å² liegt eine Silanolgruppe. Ein Gramm Aerosil mit einer Oberfläche von 200 m²/g hat ca. 1 mMol OH-Gruppen entsprechend einem Aerosil-Teilchen mit ca. 20 000 Silanolgruppen (71). Intramolekulare H-Brücken kommen praktisch nur bei einer maximalen Silanolgruppendichte an der Oberfläche vor. Hier beträgt der SiOH-Gruppenabstand etwa 4 Å (65).

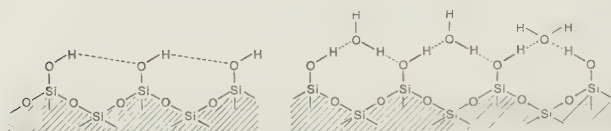


Abbildung 18: Wechselwirkungen zwischen Silanol-Gruppen an einer Aerosil-Partikel

aus: Kautschuk, Gummi, Kunststoffe 20, 578 - 586 (1967)

Häufiger treten intermolekulare H-Brücken auf zwischen Aerosil-Partikeln, sofern diese Positionen nicht bereits mit Wasser belegt sind.

Neben den 'neu hinzugekommenen' Aerosil-Bindungen kommen alle Bindungskräfte in Frage, die in einem Gelatine-Gel wirksam sind, so z.B. die Protein-Protein- wie auch die Protein-Wasser-Wechselwirkung.

Vergleicht man den Einfluß von Syloid und Aerosil auf die Gelfestigkeit von Gelatine-Gelen, so kann man feststellen, daß nach Zugabe sowohl von mikronisierter(Syloid)wie pyrolytisch (Aerosil) hergestellter, hochdispenser Kieselsäure die Gelfestigkeit erhöht wird. Wegen des größeren Effekts auf die Gelfestigkeit wurden die folgenden Versuche mit

Aerosil 380 durchgeführt, da die Gelverfestigung hier am deutlichsten sichtbar wurde.

2.4. Der Einfluß der Gelatine-Konzentration auf die Gelfestigkeit unter Aerosil-Zusatz

Hier wurden in zwei Versuchsreihen jeweils die Aerosil 380-Konzentrationen konstant gehalten (3 bzw. 4 %) und bei unterschiedlichen Gelatinekonzentrationen die Gelfestigkeit bestimmt.

Tabelle 13: Die Gelfestigkeit in Abhängigkeit von der Gelatinekonzentration

<u>Gel.-Konz. %</u>	<u>Gelfestigkeit</u>	
	<u>3 % Aerosil 380</u>	<u>4 % Aerosil 380</u>
3	45	60
4	65	150
5	110	275
6	220	350
6,6	300	380

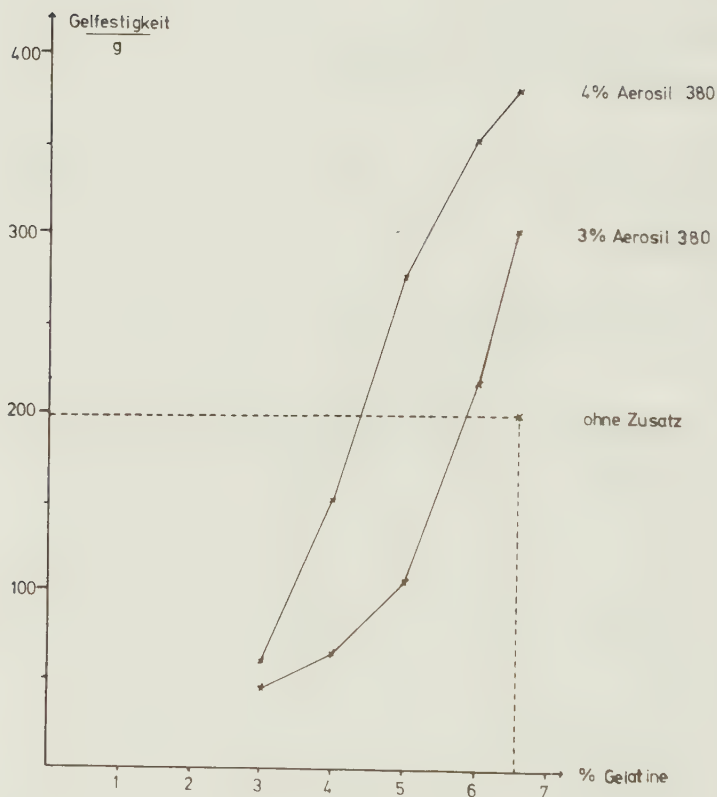


Abbildung 19: Die Gel Festigkeit in Abhängigkeit von Aerosilzusatz und Gelatinekonzentration

Die Konzentrationsabhängigkeit wurde bereits von verschiedenen Autoren untersucht (45, 78). Bei diesen Versuchen war auch ein Zusammenhang zwischen Gel Festigkeit und Konzentration festzustellen; bedeutungsvoller war jedoch die Beobach-

tung, daß die Verfestigung unter Zusatz von 4 % Aerosil 380 deutlich größer war als die mit einem 3 %igen Zusatz. Außerdem hatte ein etwa 4,5 %iges Gelatine-Gel mit einem Zusatz von 4 % Aerosil 380 dieselbe Gelfestigkeit wie ein 6,6 %iges Gel ohne Zuschlag. Bezogen auf die 6,6 % entspricht dies einer Einsparung von rund 30 % Gelatine. Neben dem Einfluß des Aerosils auf die Gelfestigkeit mußte nun geklärt werden, inwieweit diese Verfestigung galenisch zu nutzen ist, und die Eigenschaften der Gelatine beeinflußt werden wie z.B. die Lösungsgeschwindigkeit, Hygroskopizität, rheologisches Verhalten, Schmelzverhalten u.a.. Für diese Untersuchungen wählte ich als pharmazeutisch relevante und leicht zugängliche Form das Gelatinezäpfchen.

3. Untersuchungen an Gelatineformulierungen

Ich untersuchte folgende vier Rezepturen:

Rezeptur 1 $\hat{=}$ Grundlage des DAB VII abzgl. 30 % Gel.

Rezeptur 2 $\hat{=}$ Grundlage des DAB VII abzgl. 30 % Gel. + 4 % Aerosil

Rezeptur 3 $\hat{=}$ Grundlage des DAB VII

Rezeptur 4 $\hat{=}$ Grundlage des DAB VII + 4 % Aerosil

3.1. Bestimmung der Gelfestigkeit

Folgende Werte wurden gemessen:

Tabelle 14: Die Gelfestigkeit der Rezepturen 1 bis 4

Rezeptur 1 :	332 g
Rezeptur 2 :	594 g
Rezeptur 3 :	630 g
Rezeptur 4 :	1040 g

Rezeptur 2 mit reduziertem Gelatinegehalt korreliert in etwa mit Rezeptur 3, vergleicht man die Gelfestigkeit. Auch hier kompensiert ein 4 %iger Aerosil-Zusatz die Abnahme der Gelfestigkeit. Rezeptur 4 hat die höchste Gelfestigkeit.

3.2. Bestimmung der Gewichtsveränderung und der Lösungsgeschwindigkeit

Jeweils sechs Zäpfchen der gleichen Form, hergestellt nach den Rezepturen 1 bis 4, wurden drei Wochen lang in Hygrostaten bei 33 und 75 % relativer Luftfeuchtigkeit sowie in Raumluft gelagert. Das Gewicht wurde vor und nach der Lagerung bestimmt ($G_0[g]$ bzw. $G[g]$). Der Quotient aus G/G_0 gibt das Verhältnis der Gewichtszu- bzw. -abnahme an. Die Zerfallszeit ($t_G[s]$) wurde im Erweka-Zerfallstester bestimmt; so

wurden

- a) die Versuchszeiten gekürzt und
- b) die Drift des Photometers während eines Langzeitversuchs vermieden.

Die Zerfallszeit, bezogen auf 2 g Zäpfchenmasse ($t_{2g}[s]$), wurde berechnet aus der tatsächlichen Zerfallszeit ($t_g[s]$) und dem tatsächlichen Gewicht ($G[g]$).

Die Ergebnisse sollten prinzipiell vergleichbar sein mit denen der industriell gefertigten Kapseln. Sie sind in Tabelle 15 zusammengestellt.

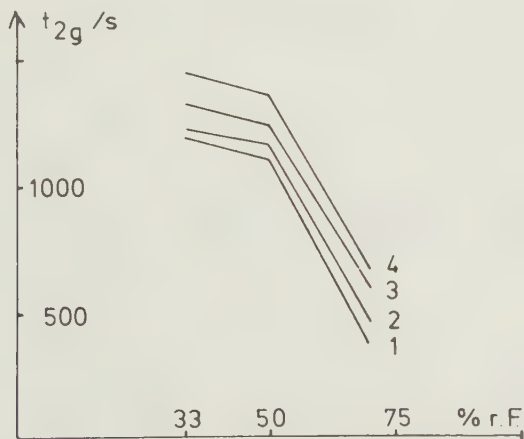


Abbildung 20: Lösungsgeschwindigkeit in
Abhängigkeit von der Lagerung

Tabelle 15: Gewichtsveränderung und Lösungsgeschwindigkeit der Rezepturen 1 bis 4 nach unterschiedlicher Lagerung, (*) = Lagerung in Raumluft

	1			2			3			4		
	Gelatine[g]	8,75		8,75			12,5			12,5		
	Glycerin[g]	62,5		62,5			62,5			62,5		
	Aqua dest.[g]	28,75		28,75			25,0			25,0		
	Aerosil 380[g]	---		4,0			---			4,0		
Lagerung bei % r.F.	33	(*)	75	33	(*)	75	33	(*)	75	33	(*)	75
G ₀ [g]	2,213	2,235	2,201	2,099	2,149	2,161	2,219	2,179	2,250	2,189	2,181	2,181
G [g]	1,744	1,863	2,368	1,716	1,847	2,410	1,745	1,863	2,416	1,791	1,881	2,410
Δ G [g]	-0,469	-0,372	+0,167	-0,383	-0,302	+0,249	-0,474	-0,316	+0,166	-0,398	-0,300	+0,229
G / G ₀	0,79	0,84	1,08	0,82	0,86	1,12	0,79	0,86	1,07	0,82	0,86	1,11
Lösungsgeschw. t _G [s]	1039	1026	421	1057	1075	550	1233	1144	696	1299	1282	800
t _{2g} [s]	1192	1102	356	1232	1164	456	1412	1228	576	1451	1363	664

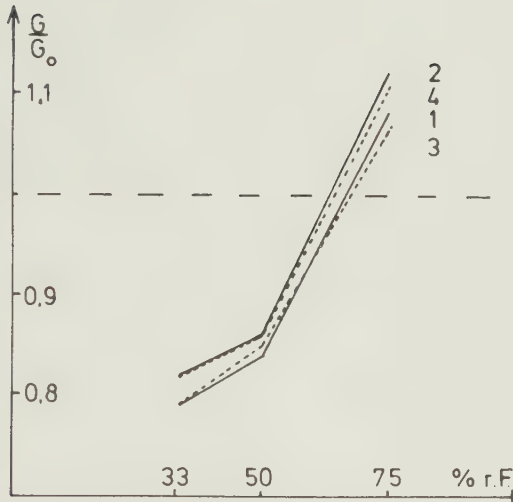


Abbildung 21: Gewichtsveränderung in Abhängigkeit von der Lagerung

3.3. Diskussion

Wie bei den Freisetzungsversuchen mit Kapseln zu beobachten war, lösten sich auch hier die feuchter gelagerten Zäpfchen schneller als die trocken gelagerten (Abbildung 20). Während des Lagerversuchs herrschte eine durchschnittliche Luftfeuchtigkeit zwischen 40 und 60 %, so daß die in Raumluft gelagerten Zäpfchen mit ihrer Lösungsgeschwindigkeit einen Mittelplatz einnahmen. Außerdem besteht ein Zusammenhang zwischen der Gelfestigkeit und der Lösungsdauer. Von den unter gleichen Bedingungen gelagerten Suppositorien lösten sich jeweils die nach Rezeptur 1 hergestellten am schnellsten,

die nach 4 hergestellten am langsamsten.

Bestätigt wird diese Beobachtung durch eine Arbeit von Hom (20). Bei der Untersuchung von Weichgelatine-Formulierungen stellte er eine reziprok lineare Beziehung zwischen dem Bloomwert und der Lösungsgeschwindigkeit der Gelatine fest. Ähnliches gilt für Gelatine als Bindemittel bei der Tablettenherstellung. Mit zunehmendem Bloomwert der Gelatine wurde die Bruchfestigkeit der Granula und Tabletten größer, und die Zerfallszeit der Tabletten verlängerte sich (79).

Die Gewichtsveränderungen der Aerosil-Gelatine-Rezepturen liegen, verglichen mit den Rezepturen ohne Zusatz, innerhalb enger Grenzen wie Abbildung 21 verdeutlicht.

3.4. Untersuchungen über das Schmelzverhalten

Das Schmelzverhalten der Gelatine ist eine interessante Größe sowohl für die Herstellung und Verarbeitung von Gelatineprodukten wie auch für deren spätere Handhabung und Anwendung. Wird beim Trocknungsvorgang die Schmelztemperatur überschritten, kommt es zur Verflüssigung der Gelatine. Außerdem muß niedrig schmelzende Gelatine intensiver getrocknet werden als eine höher schmelzende, um verarbeitungsfähiges Material zu liefern.

3.4.1. Definition der Schmelztemperatur

Bei einem Einkomponentensystem wie z.B. Eis-Wasser beschreibt bei konstantem Druck und Temperatur bekanntlich der Schmelzpunkt den Gleichgewichtszustand zwischen der festen und der flüssigen Phase. Solange noch Festsubstanz vorhanden ist, wird trotz Wärmezufuhr keine Temperaturerhöhung stattfinden. Die zugeführte Wärme wird als Schmelzenthalpie (latente Schmelzwärme) bezeichnet. Sie vergrößert die Amplitude der Atom- bzw. Molekularschwingungen im Gitter. Erst wenn die Oszillationsenergie der Teilchen ausreicht, brechen diese aus den stabilen Gitterpositionen heraus. Dies führt zur Zerstörung des Kristallgerüsts. Da die Schwingung jedes Atoms sich auf das benachbarte überträgt, findet dieser Prozeß sehr rasch innerhalb eines engen Temperaturbereiches statt. Dieser Bereich wird als Schmelzpunkt oder besser als Schmelztemperatur bezeichnet.

3.4.2. Die Schmelztemperatur von Makromolekülen

Bei Makromolekülen ist dieser Zusammenhang der Teilchen weniger stark ausgeprägt. Wenn das Gerüst beim Schmelzvorgang an einigen Stellen zerstört wird, so können die Moleküle we-

gen ihrer Größe an anderen Stellen noch geordnete, d.h. kristalline Bereiche aufweisen. Zudem ist die Kettenordnung der Makromoleküle verglichen mit den Mikromolekülen bzw. Atomen auf Grund der Kettenlänge eingeschränkt. Dementsprechend sind die Potentialschwellen bei makromolekularen Festsubstanzen nicht überall gleich groß. Neben diesen Potentialdifferenzen spielen beim Schmelzen von Gelatine die unterschiedlichen Molekulargewichte eine Rolle. Gelatine ist zudem ein Mehrkomponentensystem, d.h. in einem Gelatine-Gel sind Proteine, Wasser und eventuell Spuren von Mineralien, Konservierungsmitteln u.a.m. nebeneinander vorhanden.

Gelatine schmilzt also nicht bei einer exakt bestimmaren Temperatur, sondern je nach den Bedingungen innerhalb eines z.T. mehrere Grade umfassenden Temperaturintervalls. Dieser Bereich wird sinnvollerweise auch als Gel-Sol bzw. Sol-Gel-Übergang bezeichnet.

3.4.3. Einflüsse auf das Schmelzintervall von Gelatine

Die Schmelztemperatur wird bestimmt durch die Enthalpie und die Entropie des festen und flüssigen Systems:

$$T_{\text{Schmelz}} = \frac{\Delta H}{\Delta S}$$

Die Enthalpie ist abhängig vom Kristallisationsgrad des Systems wie auch von H-Brücken, die der Stabilisierung dienen. Packungsdichte, Symmetrie und Gitterkräfte bestimmen die innere Ordnung. Ist die Entropiedifferenz zwischen flüssigem und festem Zustand klein, so wird der Term ΔS kleiner und die Schmelztemperatur größer. Findet die Schmelze bei einer bestimmten Temperatur statt - dies ist bei vielen kristallinen Substanzen der Fall -, so wird dies als Umwandlung erster Ordnung bezeichnet (Abbildung 22: I).

Eine Umwandlung zweiter Ordnung findet innerhalb eines grösseren Temperaturbereichs statt und äußert sich als verwaschener Knick der Temperatur/Dichte-Kurve (z.B. Rotationsumwandlungen).

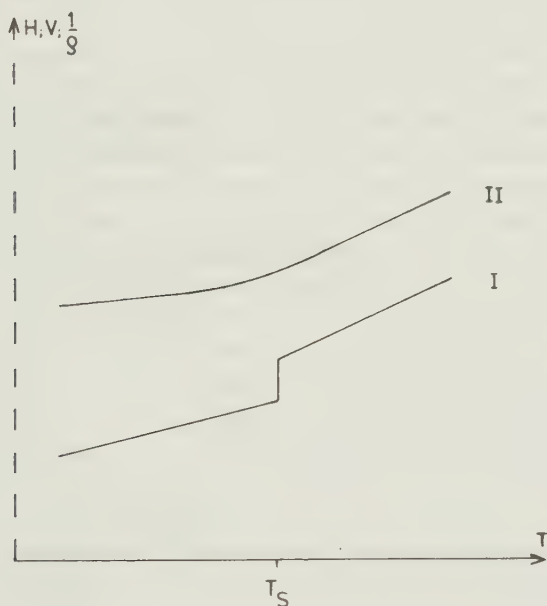


Abbildung 22: Enthalpie H und spezifisches Volumen V bzw. Dichte ρ in Abhängigkeit von der Temperatur T (schematisch)

I Kristallschmelze bei der Temperatur T_S

II Glasübergang

Die molekulare Bewegung ist unterhalb der Temperatur T_S weniger intensiv als oberhalb. Durch drastisches Abkühlen ge-

langt man zur unterkühlten Schmelze bzw. bei polymeren Substanzen wie auch bei Alkohol, Polyphosphorsäure, Metaborsäure und Schwefel zum Glaszustand¹⁾. Da sich wegen des ungeordneten Zustands die Gitterkräfte nicht voll ausbilden können, liegt die innere Energie höher als die des Kristalls derselben Zusammensetzung. Technisch nutzt man den niedrigeren Ausdehnungskoeffizienten u.a. bei Quarz- und Metaboratgläsern aus.

Polymere fügen sich nicht exakt in dieses Schema ein; zwar ist ein Erweichungs- und ein Erstarrungsbereich feststellbar - dies würde grundsätzlich einer Umwandlung zweiter Ordnung entsprechen -, doch ist dieser Übergang zeitabhängig und durch andere Faktoren beeinflussbar. Thermodynamische Definitionen enthalten jedoch keinen Zeitfaktor, und somit handelt es sich nicht um eine Umwandlung einer bestimmten Ordnung. Analoges gilt für den Schmelzbereich von Gelatinegelen, nur ist der Ausdruck zur Beschreibung dieser Temperatur komplexer. Der Schmelzbereich von Gelatinegelen hängt von verschiedenen Faktoren ab.

a) Die Konzentration

Der Schmelzpunkt nimmt mit steigender Gelatinekonzentration zu, wobei oberhalb einer 3 %igen Konzentration die Zunahme nicht mehr so groß ist wie in Bereichen niedriger Konzentrationen (46).

b) Die Wasserstoffionenkonzentration

Ähnlich wie die Gelfestigkeit durch die H-Ionen beeinflusst wird, ist dies auch beim Schmelzen zu beobachten. Bei 0,5 %igen Gelen ist nur innerhalb des pH-Bereichs von 4 bis 8 eine Gelbildung möglich (81).

1) Glas ist ein nicht kristalliner Festkörper mit einer Viskosität $\geq 10^{13}$ d Pa · s (80).

c) Der Salzzusatz

Bello und Mitarbeiter (82) untersuchten ausführlich den Einfluß von Salzen auf den Schmelzpunkt anhand einer 1 molaren Salzkonzentration. Die meisten Salze erniedrigten den Schmelzbereich; nur wenige wie Natriumfluorid und -succinat führten zu einer deutlichen Erhöhung. Vollständig verhindert wird eine Gelbildung selbst bis zu einer Temperatur von 0°C durch Zusatz von 1 Mol KSCN (83). Ähnlich wirkt sich der Zusatz von Harnstoff aus (84, 78).

d) Das Molekulargewicht der Proteine

Mit steigendem Molekulargewicht ist ein höherer Schmelzbereich zu erwarten (85). Wie bei der Beeinflussung der Gelfestigkeit (vgl. 2.1.) durch unterschiedliche Molekulargewichte der Proteine konnte jedoch auch hier keine Gesetzmäßigkeit gefunden werden (80, 51), die diese Beziehung beschreibt.

e) Die Vorgeschichte des Gels

Auch hier sind Parallelen zwischen dem Schmelzpunkt und der Gelfestigkeit vorhanden. Ein Gelatine-Sol braucht eine gewisse Zeit, bis es erstarrt ist, auch wenn die eigentliche Erstarrungstemperatur unterschritten ist. Hopp (54) führte deshalb den Begriff "Erstarrungszeit" für seine Messungen ein. Selbst durch Vibrationen, die in unterkühlten Schmelzen niedrig molekularer Stoffe meist zu einer sofortigen Kristallbildung führen, kann das Erstarren verzögert und die Erstarrungstemperatur erniedrigt werden (86). Weiter ergeben sich Unterschiede durch die Trocknungsverfahren der Gelatine. So enthält kalt getrocknete Gelatine mehr kristalline Bereiche als heiß getrocknete (87). Außerdem ist erst nach etwa 24-stündiger Alterung ein annähernd konstanter Wert für den Schmelzbereich zu erhalten (88). Entscheidend für diese Einflüsse ist hauptsächlich die Ausbildung von H-Brücken im Gelatine-Gel. Der Einfluß wird umso größer, je ausgeprägter und zahlreicher diese Bindungen sich im Gel aus-

bilden können; dies ist temperatur- und zeitabhängig. Es entspricht u.U. einer Enthalpiezunahme.

3.4.4. Methoden zur Bestimmung des Schmelzbereichs

Grundsätzlich geeignet für die Bestimmung des Schmelzbereichs sind alle Methoden, wie sie auch für kristalline Substanzen benutzt werden und z.B. von Büchi et al. (89) in einer Übersicht zusammengestellt wurden. Zusätzlich sind für Gelatine noch verschiedene Konventionsmethoden im Gebrauch. So wird bei der Methode nach Cambon die Temperatur festgestellt, bei der ein mit Gelatine befestigter Metallbecher sich von einem Stempel löst (90). Bello und Mitarbeiter (82, 91) benutzten für diese Bestimmungen einen Neoprenball, der beim Schmelzen in das Sol absinkt. Die Verfahren nach Heinrichs (92) und nach Sauer (93) entsprechen der Methode zur Bestimmung des Steigschmelzpunktes (94). Als Kriterium für den Schmelzpunkt mißt man die Temperatur, bei der der hydrostatische Druck einen Gelpfropf in einer Röhre hochtreibt bzw. bei der in einer Kapillare die Gelatine zusammenfließt. Dies macht sich durch Aufsteigen von Luftblasen bemerkbar. Das Versiegen eines kontinuierlich perlenden Gasstroms durch ein Gelatine-Sol zeigt den Erstarrungspunkt an wie umgekehrt das erneute Aufsteigen von Gas den Schmelzpunkt aufzeigt. Diese Methode wird ebenfalls zur Kontrolle des Reaktionsablaufs bei Polymerisationen benutzt.

Der Gel-Sol-Übergang läßt sich noch mit weiteren Methoden bestimmen wie z.B. mit der Röntgenuntersuchung (95) und der Mutarotation (96), doch auf diese soll hier nicht näher eingegangen werden.

Mit allen Methoden lassen sich nur die relativen Schmelzbereiche der Gelatine bestimmen, keinesfalls aber die absolute Schmelztemperatur. Dies liegt zum einen in den Methoden

selbst begründet, zum anderen aber auch in der Behandlung der Gelatine vor der Messung; dies wurde bereits dargestellt. Bei einer absoluten Messung des Schmelzpunktes muß dieser gleich dem Erstarrungspunkt sein, d.h. der Gel-Sol- und der Sol-Gel-Übergang finden bei derselben Temperatur statt.

Für vergleichende Untersuchungen liefern die relativen Schmelzbereiche hinreichend genaue Aussagen, zumal der Zeitaufwand für die Bestimmungen nicht so groß ist. Ich habe den Gel-Sol-Übergang mit einem Dilatometer und der Differential-Thermo-Analyse bestimmt; der Sol-Gel-Übergang wurde verfolgt mit dem Rotationsviskosimeter und dem rotierenden Thermometer.

3.4.5. Bestimmung des Schmelzbereiches mit dem Kapillardilatometer

Gemessen wurde die Volumenzunahme in Abhängigkeit von der Temperatur von jeweils einem Gramm der Rezepturen 1 bis 4. Die Temperatursteigerung betrug 2 K pro Minute; als Hilfsflüssigkeit benutzte ich Decalin. Vor der Messung wurden die Proben 48 Stunden bei 15°C gelagert. Ergebnis:

Tabelle 16: Schmelzbereich der Rezepturen 1 bis 4 bestimmt mit dem Kapillardilatometer

Rezeptur	Schmelzbereich [°C]
1	43 - 46
2	45 - 47
3	45 - 50
4	45 - 49

Während Rezeptur 1 den niedrigsten Schmelzbereich aufweist, schmelzen die übrigen Rezepturen bei annähernd gleich hoher Temperatur.

3.4.6. Bestimmung des Schmelzbereichs mit dem DTA-Gerät

Mit dem Differential-Thermo-Analysen-Gerät (DTA) lassen sich während des Aufheizens oder Abkühlens thermische Reaktionen verfolgen, die sich durch eine Temperaturdifferenz zwischen der Probe und einer inerten Referenzsubstanz äußern. Diese zeigt keine temperaturabhängigen Reaktionen in dem untersuchten Temperaturbereich. Gemessen wird die Temperaturdifferenz ΔT . Separat wird die absolute Systemtemperatur registriert, die kontinuierlich geändert wird. Beide Meßgrößen werden gegen die Zeit aufgezeichnet. Nach einer Anlaufphase ist die Temperaturänderung der Zeitänderung direkt proportional.

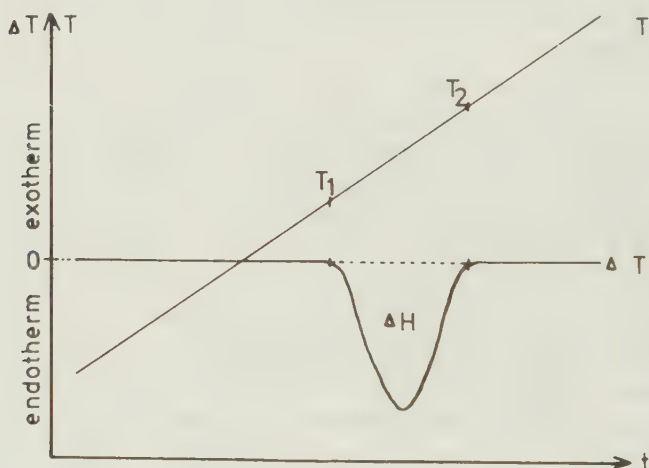
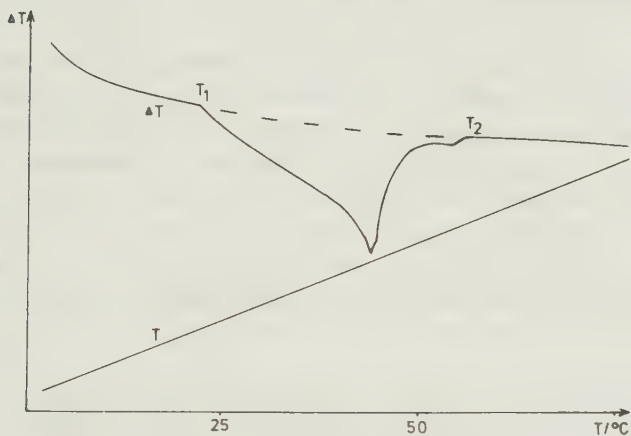


Abbildung 23: Idealisierter Verlauf einer DTA-Kurve

Die von der ΔT -Kurve und der extrapolierten Basislinie eingeschlossene Fläche entspricht der Wärmetönung ΔH der Reaktion im Temperaturbereich T_1 und T_2 :

$$\Delta H = E \int_{T_1}^{T_2} \Delta T \, dT$$

E ist der Eichfaktor des Gerätes und muß durch Schmelzen einer Eichsubstanz mit bekannter Schmelzwärme gesondert bestimmt werden. Während Schmelzkurven von kristallinen Substanzen relativ geradlinige Basislinien und scharfe, symmetrische Schmelzpeaks aufweisen, ist dies bei den Gelatineschmelzkurven nicht der Fall.



Abbildungung 24: Tatsächlicher Verlauf der DTA-Schmelzkurven der Rezepturen 1 bis 4 (Beispiel Rezeptur 1)

Der Gel-Sol-Übergang geht mit einer Änderung der Wärmekapazität einher; sie ändert sich mit der Verflüssigung und dem Schmelzen der kristallinen Bereiche der Gelatine. Folglich muß die gekrümmte Basislinie als solche auch über den Schmelzbereich extrapoliert werden. Dann entspricht die von der Grundlinie und der ΔT -Kurve eingeschlossene Fläche der Reaktionswärme, die für einen Gel-Sol-Übergang benötigt wird.

Eine Differenzierung zwischen dem Glasübergang und dem Schmelzen, wie sie bei der Untersuchung von Steckkapseln im

DTA gemacht wurde (97), ist bei diesen Kurven nur willkürlich vorzunehmen. Der geringere Gelatinegehalt erniedrigt den Schmelzbereich soweit, daß dieser mit der Glasumwandlung zusammenfällt. Deshalb wird der Gel-Sol-Übergang in seiner Gesamtheit betrachtet. Er beginnt bei der Temperatur, bei der die Schmelzkurve die Basislinie verläßt (T_1) und ist abgeschlossen mit dem Zusammenlaufen beider Kurven (T_2).

Da durch die kontinuierliche Abgabe von Wasser während des Aufheizens der Gelatine sämtliche thermischen Effekte überdeckt werden, führte ich diese Versuche in Hermetikkapseln durch. Die eingesetzten Mengen betrugen etwa 10 mg (genau gewogen). Die Proben wurden 48 Stunden bei 15°C gelagert. Nach der Äquilibration bei 0°C betrug die Aufheizgeschwindigkeit 5 K pro Minute. Als Referenzsubstanz benutzte ich 15 mg Glaspulver.

Tabelle 17: Schmelzbereich der Gelatine-Rezepturen 1 bis 4 bestimmt mit dem DTA-Gerät

Rezeptur	T_1 [°C]	T_2 [°C]	ΔT_{GS} [K]	ΔH $\left[\frac{J}{mg}\right]$ ¹⁾	ΔH $\left[\frac{mcal}{mg}\right]$
1	23	56	33	3,36	0,803
2	24	62	28	2,70	0,644
3	23	64	41	6,22	1,487
4	25	55	30	5,96	1,424

T_1 : Temperatur, bei der die Gel-Sol Umwandlung beginnt

T_2 : Temperatur, bei der die Gel-Sol Umwandlung abgeschlossen ist

T_{GS} : Temperaturdifferenz $T_2 - T_1$

Der Gel-Sol-Übergang der Rezepturen 1 und 3 beginnt bei niedrigeren Temperaturen verglichen mit den aerosilhaltigen Re-

1) 1 J = 0,239 cal (1948 vom NBS als genau angenommen)

zepturen und umfaßt einen größeren Temperaturbereich bis zur vollständigen Schmelze.

Bei den Rezepturen 1 und 3 treten in niedrigen Temperaturbereichen bereits Bindungskräfte auf, die bei gelindem Erwärmen Energie absorbieren und eine Änderung der ΔT -Kurven verursachen. Durch Tempern der Proben bei 37°C verschwand dieser Bereich, und die Schmelzenthalpie verringerte sich entsprechend, sofern die Proben direkt nach dem Tempern geschmolzen wurden. Bei der Reifung der Gelatine treten Wechselwirkungen auf zwischen den Molekülen, die stark temperaturabhängig sind und eine gewisse Zeit zur Ausbildung benötigen. Mit einer Temperaturzunahme werden diese Wechselwirkungen infolge der Brown'schen Molekularbewegung vermindert. Je mehr diese Wechselwirkungen von einer Orientierung der Teilchen abhängig sind, umso deutlicher ausgeprägt ist die Verringerung dieser Kräfte, da die wechselseitige Ausrichtung von Molekülen einen temperaturabhängigen Ordnungszustand bedeutet. Besonders temperaturabhängig sind Richtkräfte und H-Brücken.

Diese Wechselwirkungen fehlen bei den aerosilhaltigen Rezepturen bzw. sind nicht so ausgeprägt, daß die bereits meßbar wären. Amorphe Kieselsäure bindet Wasser in größeren Konzentrationen in einer nicht exakt definierbaren Mehrschichtenbelegung und verhindert wegen seines amorphen Aufbaus eine Ordnung der Proteinmoleküle wie sie in reinen Gelatine-Gelen möglich ist (vgl. 3.6.). Dies äußert sich in der geringeren Schmelzenthalpie, die ihrerseits wiederum von der Konzentration der Gelatine abhängt. Bei aerosilhaltigen Rezepturen liegt der Gel-Sol-Übergang innerhalb eines engeren Temperaturbereichs, und die hierzu benötigte Enthalpie ist geringer als bei vergleichbaren reinen Gelatinen. Für die technische Verwendung bedeutet dies eine Energieersparnis.

3.5. Untersuchungen über das Gelierverhalten

Ähnlich wie der Gel-Sol Übergang wird die Gelierung der Gelatine durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Der Sol-Gel Übergang ist pH- (56) und zeitabhängig. Janus (98) stellte für die Erstarrungszeit (t) folgende Beziehung auf:

$$1/t = S \times (LVN)^2$$

Die Konstante S wird definiert als Erstarrungsparameter, LVN ist die logarithmische Viskositätszahl. (Die Viskositätszahl ist eine Definition nach Staudinger (99) und beschreibt die Proportionalität der reziproken Knäuelichte zur relativen Viskositätserrhöhung.) Die Erstarrungszeit t hängt sowohl vom mittleren Molekulargewicht wie auch von der Verknüpfung der Proteine ab.

Da der Sol-Gel Übergang bis zum Endzustand langsam vonstatten geht, und die Erstarrungswärme nur zögernd freigegeben wird, reicht die Empfindlichkeit der DTA-Apparatur kaum aus, deutliche Wärmeeffekte zu messen. Für die Änderung der Dichte gilt dasselbe. Versucht man, die Effekte durch rascheres Abkühlen zu verstärken, friert man die Makromoleküle in einem ungeordneten Zustand ein. Dieser Gelzustand besitzt andere Eigenschaften als der Zustand, der durch langsames Abkühlen erreicht wird, obwohl es sich in beiden Fällen um feste Phasen handelt. Man unterscheidet zwischen Sol-Typ- und Gel-Typ-Gelatine.

3.5.1. Bestimmung mit dem Rotationsviskosimeter

Statt durch Messung der Enthalpieänderung läßt sich der Sol-Gel-Übergang anhand der rheologischen Eigenschaften verfolgen. Er kann als Grenzwert aufgefaßt werden, bei der die Viskosität unendlich groß wird (100). Zur Bestimmung setzte

ich ein Rotationsviskosimeter mit einer Searle Einrichtung ein. Gemessen wurde bei einer konstanten Drehzahl von 1 U/min und einer Temperaturabnahme von 3 K/min. Bestimmt wurde die Temperatur, bei der die Viskosität deutlich anstieg:

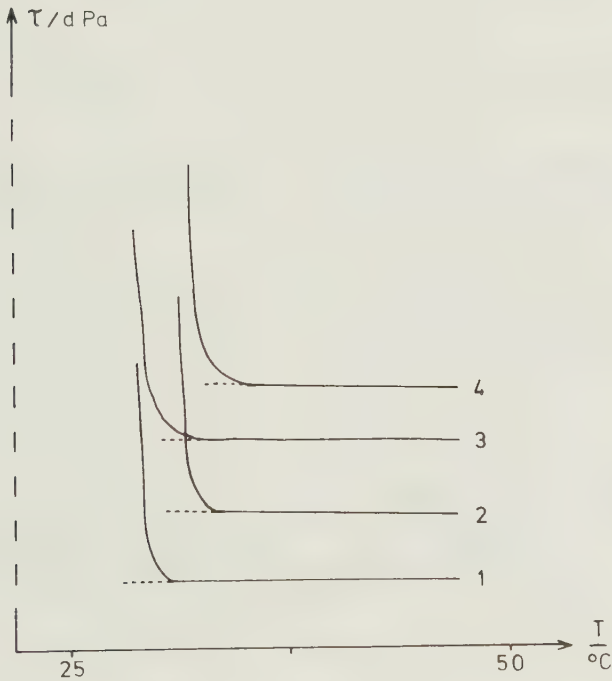


Abbildung 25: Schubspannung τ in Abhängigkeit von der Temperatur T

Tabelle 18: Sol-Gel Übergang, bestimmt mit dem Rotationsviskosimeter

Rezeptur	Erstarrungstemperatur [°C]
1	37
2	42
3	41
4	46

3.5.2. Bestimmung mit dem rotierenden Thermometer

Bei der Bestimmung der Erstarrungstemperatur mit dem rotierenden Thermometer entsteht durch die ständige Drehung eine große Oberfläche des Gelatine-Sols. Dies führt zur Verdunstung von Wasser und zur Erscheinung von Verdunstungskälte. Sieht man vom vorliegenden Beispiel mit den speziellen Gelatineformulierungen einmal ab, so liegen ähnliche Verhältnisse bei der Fabrikation an den Docks der Kapselmaschinen vor.

Tabelle 19: Sol-Gel Übergang, bestimmt mit dem rotierenden Thermometer

Rezeptur	Erstarrungstemperatur [°C]
1	35 - 36
2	37 - 38
3	39 - 40
4	39 - 40

3.5.3. Diskussion

Bei den Untersuchungen über das Schmelzverhalten können die mit dem Dilatometer und dem DTA-Gerät gewonnenen Ergebnisse nur relative Aussagen über den Gel-Sol Übergang machen. Die Ergebnisse sind nicht direkt miteinander vergleichbar. Grundsätzlich lassen sich jedoch aus den Dilatometermessungen dieselben Schlüsse ziehen wie aus den ΔT -Messungen, nämlich aerosilhaltige Rezepturen weisen beim Schmelzen ein engeres Temperaturintervall auf als reine Gelatine der gleichen Konzentration. Die Schmelzbereiche aller Rezepturen liegen bei annähernd der gleichen Temperatur.

Eine Aussage über die für den Gel-Sol Übergang notwendigen Schmelzenthalpien ist beim Kapillardilatometer nicht möglich.

Die Meßdaten des Rotationsviskosimeters und des rotierenden Thermometers über das Gelierverhalten korrelieren insoweit miteinander, als eine Erhöhung des Erstarrungsbereichs mit der Zunahme der Gelatinekonzentration und des Aerosil-Zusatzes festzustellen war. Absolute Werte liefern auch diese beiden Methoden nicht. Die Rezepturen 2 und 3, die sich zwar in der Zusammensetzung unterscheiden, doch die gleiche Gelfestigkeit aufweisen, entsprechen einander sowohl im Schmelz- als auch im Erstarrungsverhalten bzw. es existieren keine so großen Unterschiede, daß eine industrielle Verarbeitung ausgeschlossen wäre.

3.6. Feinstrukturuntersuchungen an Gelatine mit Hilfe von Röntgenstrahlung

Zur Untersuchung der Feinstruktur und des inneren Ordnungszustandes von Gelatineformulierungen wurden Röntgenaufnahmen angefertigt. Ein charakteristisches Röntgenspektrum von Gelatine weist drei mehr oder weniger scharfe Reflexe auf. Dies sind zwei Äquatorialreflexe mit den Netzebenenabständen von $10 \text{ \AA}$ und $4,6 \text{ \AA}$ und ein Meridianreflex bei $2,86 \text{ \AA}$ (101). Während innere und äußere Interferenz relativ scharf sind, weist der mittlere Netzebenenabstand bei $4,6 \text{ \AA}$ eine ziemlich breite Verteilung der Netzebenenabstände auf. Der Meridianreflex gibt die Größe des Elementarkörpers in Richtung zur Faserachse an (Steigung von $2,86 \text{ \AA}$ pro Aminosäure in der Helix); die Größe des Elementarkörpers senkrecht zur Achse wird aufgezeigt vom Äquatorialreflex, der dem Abstand $10 \text{ \AA}$ entspricht (Ordnung und Abstand der Proteine zueinander) (102). Ähnliche Lagen der Äquatorialreflexe sind bei den Faserproteinen der k-m-f-e Gruppe (Einteilung nach Astbury (101): Keratin, Myosin, Fibrinogen, Epidermin) vorhanden, während der Meridianreflex typisch ist für die Kollagengruppe (103). Die Ähnlichkeit der Gelatinestruktur mit der des Kollagens wird von Gerngroß (104) und Katz (105) beschrieben. 1932 beobachtete Katz (102) an den drei oben genannten Interferenzen der Gelatine, daß bei der Wasseraufnahme der äquatoriale Netzebenenabstand größer wurde, der meridianale Netzebenenabstand aber praktisch unverändert blieb. Ähnliches fand Rougvie (106), der das Sorptionsverhalten von Kollagen anhand dieses Reflexes untersuchte. Untersuchungen aus dem Jahre 1973 von Lüscher (107) bestätigten diese Beobachtungen und zeigten außerdem anhand von quantitativen Untersuchungen, daß die Intensität des meridianen Reflexes mit steigendem Wassergehalt zunahm. Beim Quellen dringt Wasser in die Gelatine ein. So wird der Netzebenenabstand und damit auch der Kettenabstand der Proteine zueinander vergrößert (vgl. 1.2.). Röntgenamorph sind flüssige Gelatineschmelzen (Temp.: $> 55^{\circ}\text{C}$) und die durch heißes

Trocknen der Schmelze hergestellten Gelatinefilme (95).

3.6.1. Praktische Durchführung

Untersucht wurden der Einfluß der Luftfeuchtigkeit auf industriell gefertigte Hartgelatine kapseln und der Einfluß des Aerosil-Zusatzes in Gelatineformulierungen. Die Hartgelatine kapseln wurden bei 33 % und 90 % r.F. gelagert (Abbildung 26); in Abbildung 27 werden die Rezepturen 2 und 3 einander gegenübergestellt.

Versuchsbedingungen:

Die Röntgenaufnahmen wurden mit einer Kiessig-Flachfilmkamera mit Graphitmonochromator ausgeführt. Die Kamera besitzt eine Anordnung aus kreisförmigen Blenden (Durchmesser hier: 1 mm). Die Messungen wurden mit Cu K_α -Strahlung ($\lambda = 1,542 \text{ \AA}$) durchgeführt bei einer durchschnittlichen Bestrahlungsdauer von 2 Stunden. Die gegossenen Proben waren 1 bis 1,5 mm dick, bei den Weitwinkelaufnahmen betrug der Abstand von der Probe zum Film 50 mm (s_0).

Lage und Intensität der Interferenzen auf dem Röntgenfilm wurden mit einem Doppelstrahl-Mikrodensitometer (Joyce-Loebl) bestimmt. Bei den Peaks und den amorphen Bereichen der Densitometeraufnahmen wurde zur Festlegung des Streuwinkels 2θ jeweils das Maximum herangezogen.

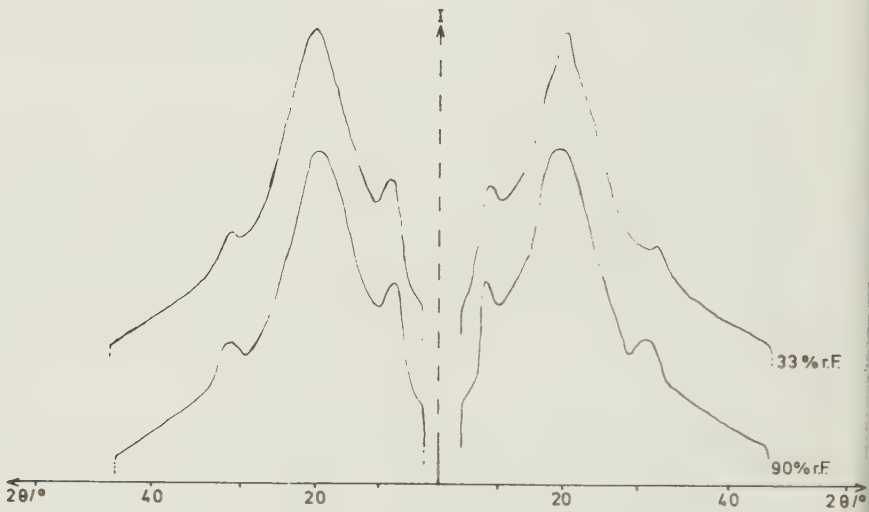


Abbildung 26: Densitometeraufnahmen von Hartgelatinekapseln

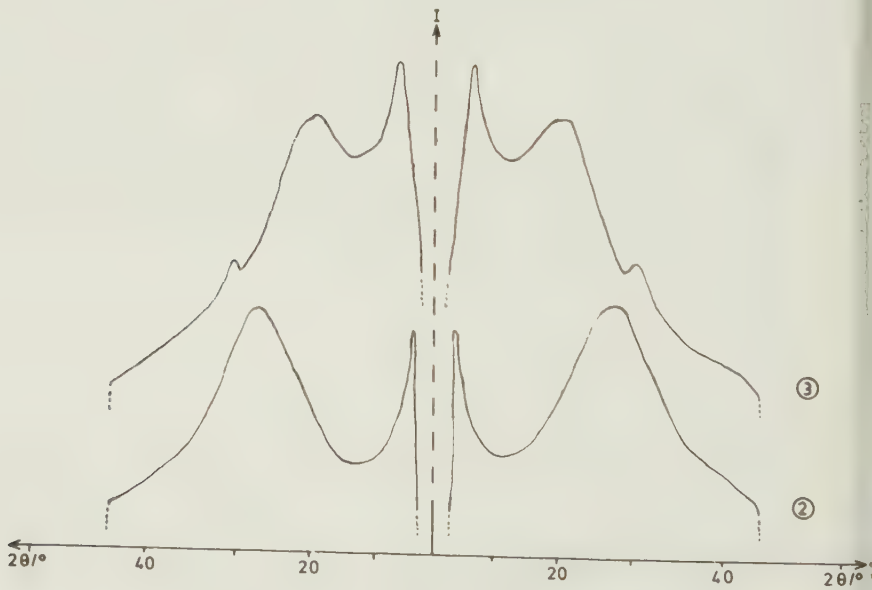


Abbildung 27: Densitometeraufnahmen der Rezepturen 2 und 3

3.6.2. Diskussion

Tabelle 20: Aufstellung der Interferenzen, bestimmt aus den Densitometeraufnahmen

Gelatine	<u>Meridianreflex</u>		<u>Äquatorialreflex</u>			
	$2\theta [^\circ]$	$d_1 [\text{\AA}]$	$2\theta [^\circ]$	$d_2 [\text{\AA}]$	$2\theta [^\circ]$	$d_3 [\text{\AA}]$
-Kapsel 33 % r.F.	31,6	2,83	19,9	4,46	8,06	10,97
-Kapsel 90 % r.F.	31	2,89	19,26	4,61	7,54	11,73
-Rezeptur 3	30,8	2,90	19,7	4,50	6	14,73
-Rezeptur 2	27,2	3,28			3,86	22,89

 2θ : Streuwinkel

d : Netzebenenabstand

Die den Beugungsringen der Röntgenaufnahmen zugehörigen Streuwinkel wurden nach folgender Beziehung berechnet:

$$\frac{s}{s_0} = \tan 2\theta$$

s : Radius der Interferenz

 s_0 : Abstand Probe - Film 2θ : Streuwinkel

Zur Bestimmung der Netzebenenabstände d benutzte ich das Bragg'sche Gesetz: $n \cdot \lambda = 2d \sin \theta$.

Dies ist strenggenommen nur für Kristalle gültig. Deshalb müßten eigentlich die Netzebenenabstände korrigiert werden, z.B. bei einer "Zylinder-Molekül-Anordnung" mit $r = 1,11 \cdot d_{\text{Bragg}}$

oder für amorphe Halos¹⁾ mit statistischer Verteilung des kristallinen Anteils $r = 1,22 \times d_{\text{Bragg}}$. Da ich jedoch nur vergleichende Untersuchungen gemacht habe, war die Durchführung dieser Korrektur nicht notwendig.

Die untersuchten Hartgelatine kapseln wie auch die Rezeptur 3 zeigten die oben beschriebenen drei typischen Interferenzen mit ihren entsprechenden Netzebenenabständen. Bei einem Vergleich der Hartgelatine kapseln untereinander war eine Verschiebung der Äquatorialinterferenz d_3 der feuchter gelagerten Kapseln zu beobachten. Sie verschwand nach genügend langem Trocknen wieder vollständig, so daß das Röntgenspektrum dann wieder deckungsgleich war mit dem der 33 % r.F. Kapsel. Bezieht man die Flächen unter den inneren und unter den äußeren Peaks auf die Fläche unter den mittleren Peaks, so erhält man bei ähnlicher Abtrennung die Flächenverhältnisse 4 : 40 : 1.

Die Aufnahmen der Rezeptur 3 ergaben ein ähnliches Spektrum bezogen auf die Winkel, jedoch lagen hier andere Peakflächenverhältnisse vor, nämlich 26 : 40 : 2. Mit steigendem Wasser- bzw. Flüssigkeitsgehalt nahm die Intensität des Meridianreflexes zu, wie dies auch von Lüscher (107) beobachtet wurde. Die Zunahme der Intensität entspricht eine Zunahme der Kristallinität. Unterschiedlich verhielt sich das Spektrum der Rezeptur 2 verglichen mit den anderen. Statt der typischen drei Interferenzen traten nur noch der Meridianreflex und ein Äquatorialreflex auf. Der Äquatorialreflex stellte sich als amorpher Halo dar; die Netzebenenabstände waren stark vergrößert. Es ist anzunehmen, daß die Proteinkettenaufweitung dadurch entstand, daß sich Aerosilteilchen und Lösungsmittelmoleküle zwischen die Polypeptidketten lagerten. Das

1) amorpher Halo: der amorphe Bereich eines teilkristallinen Polymeren mit einer Nahordnungsstruktur, die formal als stark gestörtes Gitter angesehen werden kann. Die Interferenzen sind im Vergleich zu denen der kristallinen Bereiche breiter.

Fehlen einer Fernordnung der Proteinketten zueinander (geringe Kristallinität) kann erklärt werden durch den relativ großen Abstand der Ketten zueinander und durch die Anwesenheit des Aerosils. Die Kieselsäure, selbst röntgenamorph, bindet einen Teil des Wassers und der Proteine so, daß letztere sich nicht mehr frei bewegen können und beim Erstarren der Gelatine ungeordnet fixiert werden. Der niedrigere Ordnungszustand der aerosilhaltigen Rezepturen deutete sich bereits bei den DTA-Untersuchungen mit der niedrigeren Schmelzwärme an (3.4.6.). Eine Zunahme der inneren Ordnung unter dem Einfluß unterschiedlicher Luftfeuchtigkeit konnte in weiteren Röntgenaufnahmen nicht festgestellt werden.

Der Anstieg der Streuintensität bei kleinen Winkeln nahm - wie zusätzlich angefertigte Kleinwinkel-aufnahmen ($s_0 = 400$ mm) zeigten - zum Streuwinkel 0° hin kontinuierlich zu. Die Röntgenstreuung in diesem Bereich wurde durch Elektronendichteunterschiede zwischen Aerosil, Gelatine und Wasser verursacht. Dementsprechend fehlte diese Streuung bei reiner Gelatine.

3.7. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen

Zur Beurteilung der Oberflächeneigenschaften wurden rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen angefertigt. Verglichen wurden die Rezepturen 3 und 2. Die für die Aufnahmetechnik notwendige Hochvakuumtrocknung hatte eine Poren- und Rißbildung an den Probenoberflächen zur Folge; diese erlaubten andererseits aber Einblick in die Tiefenstruktur. Während reine Gelatine deutlich rauh ist, weist die Aerosil Rezeptur (2) eine glatte Oberfläche auf. Eine glatte Oberfläche bedeutet bei der Handhabung bessere Formentrennung, die ich tatsächlich während des Umgangs mit solchen Zubereitungen feststellen konnte.



Abbildung 28: REM-Aufnahme der Gelatine-
oberfläche

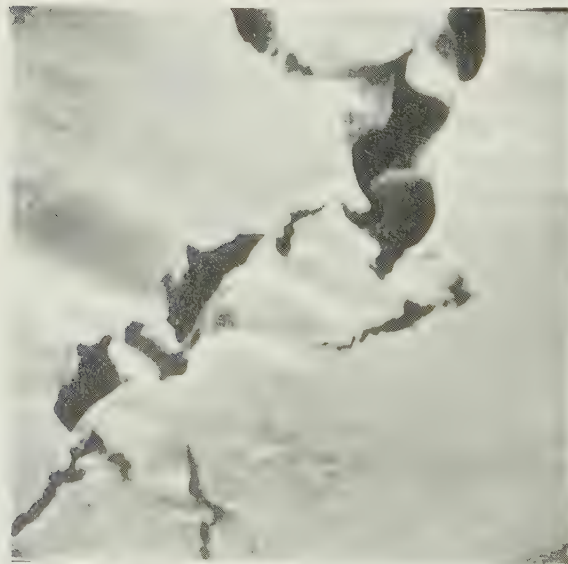


Abbildung 29: REM-Aufnahme der Gelatine-
Aerosil-Oberfläche

Vergrößerung: 1 : 10 000 (Bildkantenlänge 10,0 mm)

3.8. Untersuchungen über das Fließverhalten

Das Fließverhalten eines Gelatinesols beeinflusst wesentlich seine Verarbeitungseigenschaften. Hiervon hängen z.B. die Schichtdicke eines gegossenen Gelatinefilms oder die Wandstärke einer durch Tauchen hergestellten Kapsel ab.

Die rheologischen Eigenschaften der Gelatine sind von verschiedenen Faktoren abhängig wie z.B. von der Konzentration (108), dem mittleren Molekulargewicht des Proteingemisches (51), dem pH-Wert (109), vom Zusatz anorganischer (110, 111, 112) und organischer Substanzen u.a. mehr. Es sind dies ähnliche Einflüsse, die auch die Gelfestigkeit (2.1.) und das Schmelzverhalten (3.4.) verändern. Eirich (113) faßte diese Problematik in einem Übersichtsartikel zusammen, so daß ich hier nicht weiter darauf eingehen möchte.

3.8.1. Durchführung

Für die Messungen wählte ich ein Rotationsviskosimeter mit einer Searle-Einrichtung und angeschlossenem x-y Schreiber. So konnte die Schubspannung τ in Abhängigkeit von der Schergeschwindigkeit D direkt registriert und die Viskosität aus dem Verhältnis τ/D bestimmt werden. Gemessen wurde im Drehfrequenzbereich von null bis 200 Umdrehungen pro Minute entsprechend einer Schergeschwindigkeit von null bis 468 pro Sekunde. Die Drehfrequenz wurde um 25 Umdrehungen pro Minute gesteigert. Zur Vermeidung von Gelatineagglomeraten, die im Schmelzbereich auftreten (110, 114, 88), wählte ich als konstante Versuchstemperatur 60°C . Diese Temperatur liegt wesentlich über der des Schmelzbereichs und entspricht der Verarbeitungstemperatur in der Praxis.

3.8.2. Diskussion

Ich erhielt folgende Fließkurven:

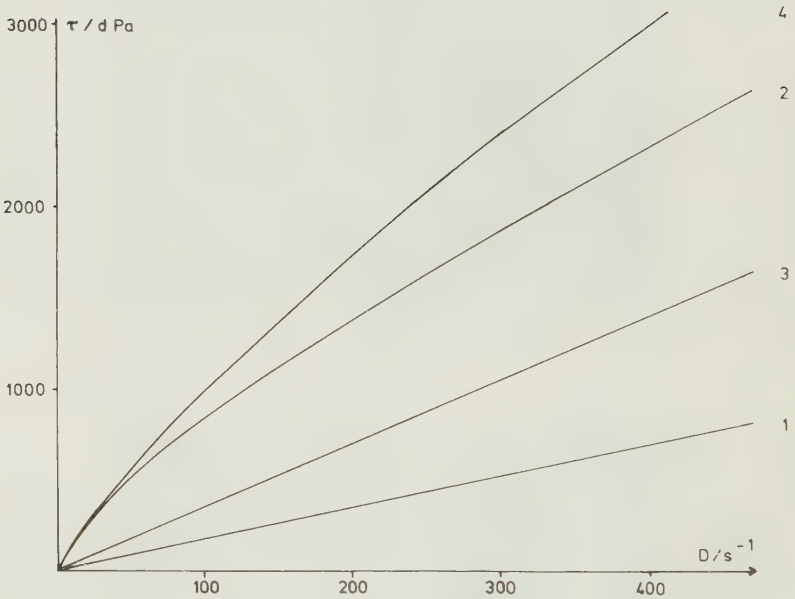


Abbildung 30: Schubspannung τ in Abhängigkeit von der Schergeschwindigkeit D der Rezepturen 1 bis 4

Tabelle 21: Die dynamische Viskosität der Gelatinerezepturen 1 bis 4

Gelatine-	dyn. Viskosität [d Pa · s] ¹⁾
Rezeptur 1	1,73
Rezeptur 2	5,98 (D = 350)
Rezeptur 3	3,43
Rezeptur 4	7,63 (D = 350)

Wie vermutet war die dynamische Viskosität der Rezeptur 3 größer als die der Rezeptur 1. Während diese beiden Formulierungen bei 60°C idealviskose Flüssigkeiten darstellten, wiesen die aerosilhaltigen Rezepturen pseudoplastisches Verhalten auf. Zudem besaßen diese Sole eine höhere Viskosität als die der reinen Gelatinen. Das pseudoplastische Verhalten läßt sich durch den Aerosilzusatz erklären. Die Kieselsäureteilchen liegen untereinander und mit den Makromolekülen verzahnt vor und bieten bei niedrigen Schergeschwindigkeiten einen relativ großen Widerstand, so daß eine hohe Schubspannung anliegt. Sind die Partikeln jedoch erst einmal in der Scherrichtung ausgerichtet, so kommt es zu einem konstanten τ/D Verhältnis. Die Zugabe von amorpher Kieselsäure bewirkt eine Erhöhung der Viskosität dadurch, daß die Partikeln die innere Reibung mit den Makromolekülen und dem Lösungsmittel erhöhen. Durch die Sorption des Aerosils steht insgesamt weniger Flüssigkeit für die Gelatinemoleküle zur Verfügung. Aerosilhaltige Systeme haben häufig einen niedrigeren Temperaturkoeffizienten, z.B. ist die Viskosität eines ungesättigten Polyester-Systems mit 6 % Aerosil bis über 100°C hinaus konstant (65). Inwieweit bei Aerosil-Gelatine-Systemen eine Temperaturabhängigkeit besteht, zeigen die folgenden Versuche. Die Messungen wurden bei konstanter Schergeschwindigkeit ($D = 350 [s^{-1}]$) durchgeführt.

¹⁾ 1 dPa · s = 100 cp

Tabelle 22: Die dynamische Viskosität in Abhängigkeit von der Temperatur

Temperatur [°C]	Viskosität [dPa · s]			
	Rezeptur			
	1	2	3	4
60	1,73	5,98	3,47	7,63
65	1,39	5,29	2,25	6,59
70	1,04	4,60	1,82	5,72
75	0,87	3,99	1,39	5,03
80	0,69	3,47	0,95	4,34
85	0,44	2,86	0,61	3,64
90	0,17	2,42	0,26	3,04

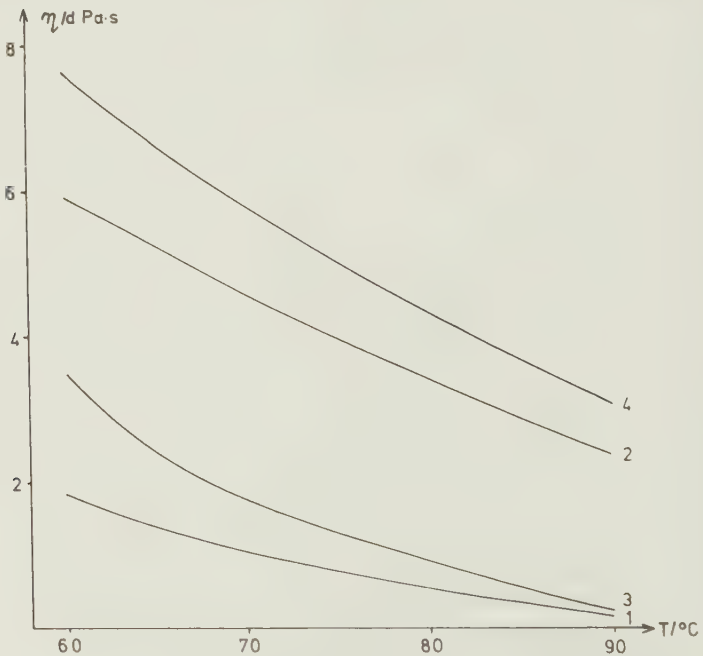


Abbildung 31: Die dynamische Viskosität der Rezepturen 1 - 4 in Abhängigkeit von der Temperatur

Es besteht eine deutliche Temperaturabhängigkeit; die größere Viskosität kann, falls sie sich bei der Verarbeitung störend bemerkbar macht, durch Erhöhung der Temperatur kompensiert werden.

3.9. Untersuchungen über das hygroscopische Verhalten

Die bisher durchgeführten Versuche zeigen deutlich, wie groß der Einfluß des Wassers auf die Verarbeitungseigenschaften der Gelatine wie auch auf das fertige Endprodukt ist. Der Wassergehalt, zunächst vorgegeben durch die Rezepturvorschrift, bleibt nach dem Trocknen des Gels nicht konstant. Je nach der angebotenen Feuchtigkeitsmenge der Umgebung findet eine Adsorption oder eine Desorption statt.

Unter Adsorption versteht man einen Oberflächeneffekt, der auftritt bei der Bindung von Molekülen oder Atomen eines Gases (Adsorbtiv) an eine Festkörperoberfläche (Adsorbens). Tritt zusätzlich durch Eindringen des Gases ins Innere des Festkörpers ein Volumeneffekt auf, so spricht man von Okklusion oder von Absorption. Der Begriff Sorption wird verwendet, wenn man zwischen Oberflächen- und Volumeneffekt nicht exakt differenzieren kann (115, 116). Ob das hygroscopische Verhalten der Gelatinerezepturen durch einen Aerosil-Zusatz verändert wird, soll im folgenden untersucht werden.

Sorptionsvorgänge lassen sich bei konstanter wie auch bei sich kontinuierlich ändernder Luftfeuchtigkeit beobachten. Für die Verfolgung der Vorgänge in statischen Systemen können die von Bolliger (117) und von Ciba Geigy (74) entwickelten Geräte eingesetzt werden. Zum kontinuierlichen Aufzeichnen von Sorptionsisothermen wurde von Mahler (118) eine Apparatur entwickelt. Sie ermöglicht die Registrierung der Temperaturreaktion und der kontinuierlichen Gewichtsveränderung innerhalb von zehn bis zwanzig Stunden.

3.9.1. Konstruktion des Differential-Hygro-Calorimeters

Da für die Bestimmung von Sorptionsisothermen in Abhängigkeit von der Feuchtigkeit das statische Verfahren sehr zeitraubend ist und außerdem in der Praxis Gelatineprodukte wie

Kapseln, Granulate und Folien mit strömender Luft getrocknet werden, lag es nahe, das Sorptionsverhalten in strömender Luft zu untersuchen. Neben einer Gewichtsveränderung sind, wie bereits angedeutet, Sorptionsvorgänge mit einer Änderung der kinetischen Energie verbunden. Dies macht sich als Temperaturänderung bemerkbar und kann prinzipiell durch eine einfache Temperaturmessung bestimmt werden. Genauer ist die Temperaturdifferenzmessung, zumal von außen hervorgerufene Temperaturschwankungen kompensiert werden. Für eine Temperaturdifferenzmessung können zwei Widerstandsthermometer als Halbbrücke geschaltet und mit Abgleichwiderständen zu einer Wheatstone'schen Brückenschaltung ergänzt werden. Schenk (41) bediente sich eines solchen Versuchsaufbaus zur Registrierung des Sorptionsverhaltens von Hartgelatinekapselfen in feuchter Atmosphäre. Bei einem solchen Versuchsaufbau können folgende Fehler bzw. Ungenauigkeiten auftreten:

- a. Der Temperaturunterschied zwischen der Probe und der Referenzsubstanz hat zur Folge, daß beide unterschiedliche Wärmemengen an die strömende Luft abführen bzw. unterschiedlich viel Wärme aus der Umgebung aufnehmen.
- b. Die Wärmekapazität und die Leitfähigkeit der Luft sind abhängig von der Feuchtigkeit; folglich ist der Wärmeaustausch bei sich kontinuierlich ändernder Luftfeuchtigkeit nicht konstant bezogen auf Probe und Referenz.
- c. Wird die Wärmetönung, die bei der Sorption auftritt nur als Temperaturänderung gemessen, so läßt sich keine Aussage über die tatsächliche Wärmemenge bzw. Enthalpieänderung machen. Bei idealen Bedingungen ist die Enthalpieänderung ΔH abhängig von der Anzahl der reagierenden Moleküle n , der Molwärme C , und von der Temperaturänderung ΔT :

$$\Delta H = \frac{\Delta T \cdot C}{n}$$

Da dies bisher bei den Temperaturdifferenzmessungen nicht berücksichtigt wurde, war nur eine grob quantitative Aussage bezüglich der tatsächlich entstandenen Wärmemenge möglich.

Der unterschiedliche Wärmeaustausch zwischen der Probe, der Referenz und der Umgebung läßt sich dadurch ausgleichen, daß die jeweils kältere Meßstelle nachgeheizt bzw. die wärmere gekühlt wird, so daß die Temperaturdifferenz zwischen beiden Null ist. Vernachlässigt man die unterschiedliche Wärmeleitfähigkeit von Referenz und Probe - dies kann man bei kleinen Substanzmengen machen - so ist der Wärmeaustausch bei Temperaturgleichheit an beiden Meßpunkten identisch, selbst bei sich ändernden thermischen Eigenschaften der strömenden Luft.

Bei isobaren Prozessen ist die Enthalpieänderung eines Systems gleich der auftretenden Wärmemenge Q . Dann gilt für die Probe:

$$Q_{Pr} = \Delta T \cdot M_{Pr} \cdot c_{Pr}$$

und für die Referenz:

$$Q_R = \Delta T \cdot M_R \cdot c_R$$

Da die Temperatur bei der Probe und der Referenz stets nachgeführt wird, ist die Temperaturänderung der Probe gleich der der Referenz. Um nun bei Probe und Referenz gleiche Wärmemengen umzusetzen, muß das Produkt aus Masse M und spezifischer Wärme c an beiden Meßstellen gleich groß sein.

$$\frac{Q_{Pr}}{M_{Pr} \cdot c_{Pr}} = \frac{Q_R}{M_R \cdot c_R}$$

Da die Wärmekapazitäten konstante Größen sind, müssen die eingesetzten Massen angepaßt werden.

Die ursprüngliche Temperaturdifferenzmessung erlaubt nun in dieser abgewandelten Form die Bestimmung der Reaktionswärme. Der Wärmeaustausch mit dem Gerät, der Wärmetransport durch die strömende Luft wie auch die Umwandlung der elektrischen Energie in Wärme mußten durch Eichmessungen separat bestimmt werden. Diese theoretischen Überlegungen führten zum Bau einer Apparatur zur Messung von Sorptionskurven - hier eingesetzt zur Untersuchung des hygroskopischen Verhaltens von Gelatineformulierungen.

Die zum Wärmeausgleich benötigte Energie kann entweder verwendet werden, die relativ wärmere Meßstelle zu kühlen oder die kältere nachzuheizen, bis Referenz und Probe dieselbe Temperatur haben. Gekühlt werden kann z.B. mit Peltier-Elementen; technisch weniger aufwendig ist das Heizen mit einem Heizwiderstand. Deshalb setzte ich dieses Prinzip in das Differential-Hygro-Calorimeter (DHC) (Abbildung 32) ein. Als Heizwendel wählte ich Konstantandraht mit einem Widerstand von 200Ω . Die beiden Meßstellen wurden im DHC so angeordnet, daß die Luft gleichmäßig über Probe und Referenz strömen konnte. Das Gehäuse war wasserdicht, so daß ein Arbeiten im Wasserbad bei konstanter Umgebungstemperatur möglich war. Nach dem Öffnen der Flügelschrauben konnten die federnd gelagerten Probenschälchen aus dem Gerät genommen und mit der zu untersuchenden Substanz gefüllt werden. Dies ermöglichte eine problemlose Beschickung des Gerätes.

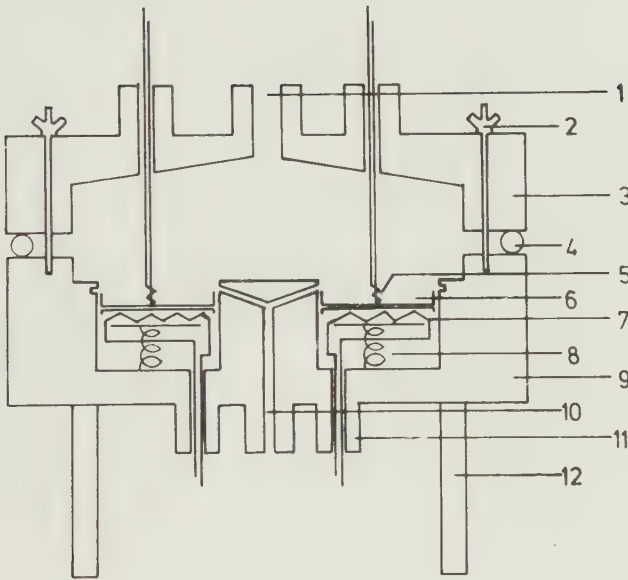


Abbildung 32: Aufbau des DHC

- 1 - Luftaustritt
- 2 - Flügelschraube
- 3 - Geräteoberteil
- 4 - Dichtung
- 5 - Widerstandsthermometer
- 6 - Probenschälchen
- 7 - Heizung
- 8 - Feder
- 9 - Geräteunterteil
- 10 - Lufteintritt
- 11 - Kabelführung
- 12 - Gerätefuß

3.9.2. Temperaturmessung

Bisher wurden für die Temperaturmessungen NTC-Widerstände eingesetzt. Es lag nahe, diese auch für die Temperatursteuerung des DHC zu gebrauchen. NTC-Widerstände sind keramische Widerstände mit negativem Temperaturkoeffizienten, auch Heißleiter genannt. Sie sind z.T. mit erheblichen Toleranzschwankungen behaftet. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, zwei zueinander passende Widerstände zu finden. Ich mußte mich mit einem Paar begnügen, das fast parallele Kennlinien aufwies und bei 25°C einen Widerstandswert von $2.315\text{ k}\Omega$ bzw. $2.320\text{ k}\Omega$ hatte. Mit Hilfe einer NTC-Eingangsschaltung (Abbildung 33) sollten der Widerstand $R_{25^{\circ}\text{C}}$ und die Steilheit der NTC-Kennlinien so korrigiert werden, daß die Widerstände im Meßbereich bei Temperaturgleichheit stets denselben Widerstandswert hatten. Da die Korrekturen zu ungenau waren, und die Schaltung selbst nicht stabilisiert werden konnte, täuschen die NTC-Widerstände nicht vorhandene Temperaturdifferenzen vor.

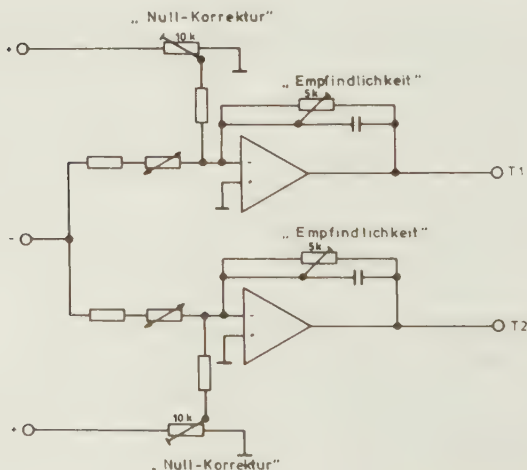


Abbildung 33: NTC-Eingangsschaltung

Statt der NTC-Widerstände setzte ich dann Platin-Widerstände ein. Platinwiderstände gehören zur Gruppe der PTC's (positiver Temperaturkoeffizient). Sie werden hergestellt aus Platindraht und als Kaltleiter bezeichnet. Die von mir benutzten Pt₁₀₀¹⁾ hatten eine Abweichung von weniger als 0.01 Ω . Da die Temperaturänderung über die gesamte Platinmeßwicklung wirksam sein mußte, die Proben aber relativ klein waren, wurden tropfenförmige Platinthermometer (Durchmesser: 3 mm, Höhe: 3 mm) ausgewählt. Nach dem Einbau in das DHC wurden diese beiden Platinwiderstände zu einer Halbbrücke geschaltet und mit einer Trägerfrequenzmeßbrücke zu einer Vollbrücke ergänzt. Je nach dem Temperaturunterschied lieferte die Meßbrücke ein Ausgangssignal mit einer bestimmten Spannung (0 ± 1 V). Die Brückenspannung diente für die im folgenden beschriebenen Temperaturregelungen als Eingangsspannung. Wegen einer besseren Übersichtlichkeit wurde dieser Brückenteil nicht in die Schaltungen eingezeichnet.

1) Pt₁₀₀: Platinwiderstand von 100 Ω bei 0°C; Temperaturkoeffizient $\alpha = 3.92 \cdot 10^{-3} \Omega / K$

3.9.3. Temperaturregelung

a) Schwellenwert-Temperaturregelung (Schmitt-Trigger) mit konstanter Spannung

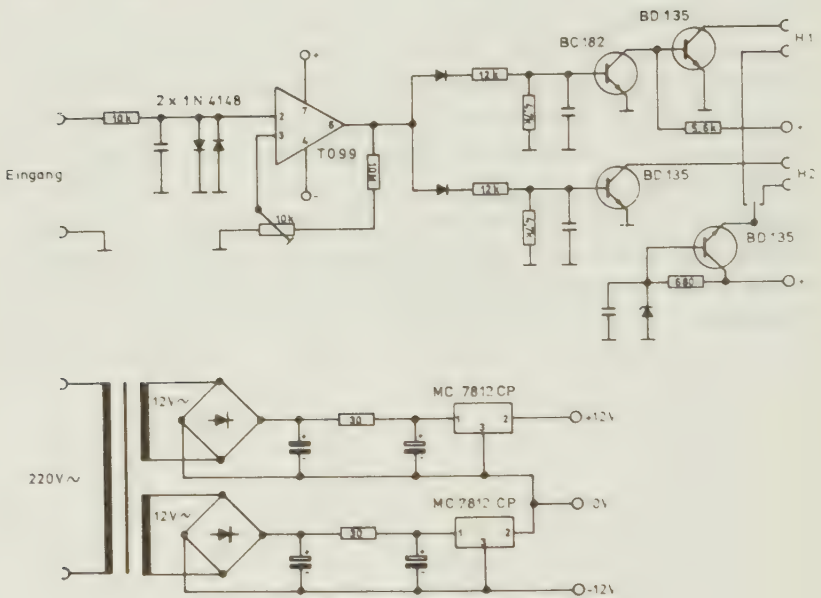


Abbildung 34: Schwellenwert-Temperaturregelung mit konstanter Spannung

Der Eingang vorliegender Verstärkerschaltung wurde beaufschlagt von der Brückendifferenzspannung der Trägerfrequenzmeßbrücke. Um ein Übersteuern des nachgeschalteten Operationsverstärkers zu unterbinden, wurde nach einem Eingangsfilter eine antiparallele Diodenschaltung eingesetzt. Je nach Richtung und Größe des Eingangssignals

gab der Operationsverstärker T099 eine entsprechende Steuerspannung für die nachfolgenden elektronischen Bauelemente ab. Durch den zweipoligen Umschalter am Transistor BD 135 wurde eine wahlweise Beheizung der Heizwiderstände H1 oder H2 ermöglicht. Da die Ausgangsstufen als Schmitt-Trigger-Schaltungen aufgebaut waren, konnte die Heizenergiezufuhr entsprechend der Ansteuerung durch den vorgeschalteten Operationsverstärker feinfühlig dosiert werden.

Die Eigenschaft des Schmitt-Triggers ist eine Mindestansprechspannung, die je nach Polarität des Steuersignals eine Hysterese aufweist. Damit waren die Einsatzpunkte der beiden Heizungen nicht eindeutig zu definieren, und die tatsächliche Temperaturänderung der beiden Proben konnte nicht exakt verfolgt werden. Aus vorgenannten Gründen wurde diese Schaltungsart nicht weiter verfolgt.

b) Schwellenwert-Temperaturregelung (Komparator) mit konstantem Strom

Als zweiter Versuch, die Temperatur sicher führen zu können, wurde eine Kombination von Konstantstromversorgung für die Heizung (10 mA) und Schwellenwertschaltung erprobt.

Die Funktion der Schaltung entspricht etwa der in Abbildung 35 dargestellten Form. Auch diesmal wurde eine Diodenbegrenzung für das Eingangssignal vorgesehen. Die Ausgangsspannung des Operationsverstärkers bei $V_e = 0$ war ebenfalls null Volt (kompensiert gegen sechs Volt an Klemme 3). Beim geringsten Steuerspannungssignal schaltete der Operationsverstärker infolge des hohen Verstärkungsgrades den nachfolgenden Transistor BC 182, der damit die Leitung des Heizstromes von 10 mA freigab. Durch den zweipoligen Umschalter war die wahlweise Beheizung der Heizwiderstände H1 und H2 möglich.

Auch diese Schaltungskombination bewährte sich für die vorliegende Aufgabenstellung nicht. Die Konstantstrom-

versorgung war durch den Einsatz einer Zenerdiode in weiten Grenzen spannungsunabhängig. Die Schwellwertanpassung erwies sich als derartig empfindlich gegen Schwankungen der Spannung und Raumtemperatur, daß selbst bei stabilisierter Netzversorgung ständige Korrekturen des Arbeitspunktes notwendig waren.

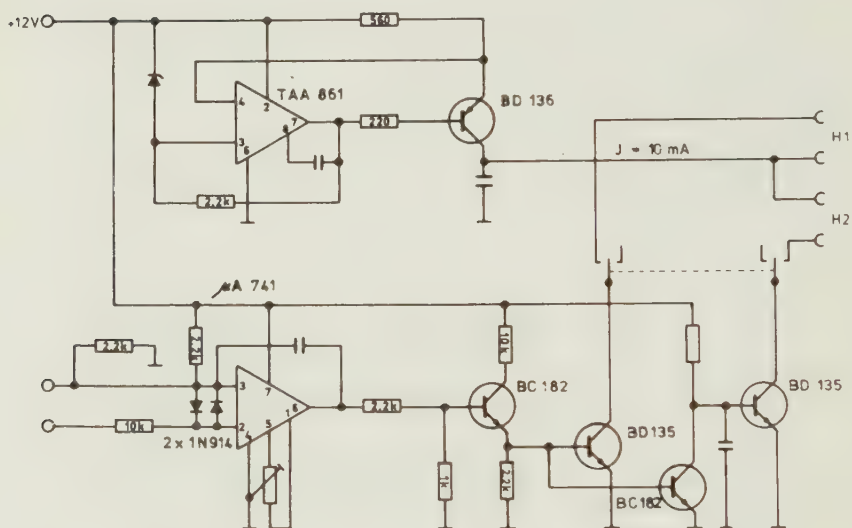


Abbildung 35: Schwellenwert-Temperaturregelung (Komparator) mit konstantem Strom

c) Proportionale Temperaturregelung

Der vorliegenden Schaltung liegt die Überlegung zugrunde, daß die notwendige Heizenergie der Abweichung vom Sollwert entsprechend angepaßt sein muß.

Sie wurde so aufgebaut, daß das positive Steuersignal der

Meßbrücke eine proportionale Heizleistung am Lastwiderstand ($200\,\Omega$) bewirkte. Das negative Steuersignal der Meßbrücke - also negative Abweichung vom Sollwert - kann von dem Verstärker nicht verarbeitet werden. Auch diese Schaltung hat den Anforderungen der Sorptionsmessung nicht genügt, da die Empfindlichkeit zu gering war. Zudem war die Schaltung nicht langzeitstabil und anfällig gegenüber Raumtemperaturschwankungen.

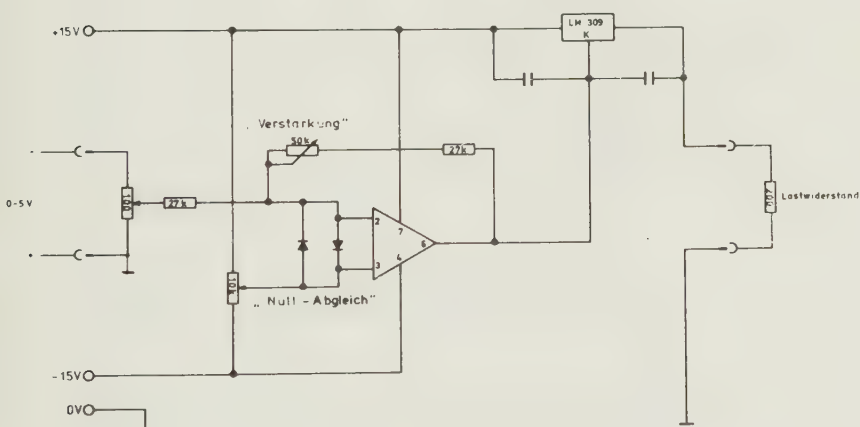


Abbildung 36: Proportionale Temperaturregelung

- d) Temperaturregelung mit Begrenzungsschalter und konstanter Spannung

Da das Ausgangssignal der Meßbrücke eindeutig und langzeitstabil war, mußte die Ungenauigkeit und mangelnde Stabilität nur auf die Heizungssteuerung zurückzuführen sein. Deshalb setzte ich schließlich ein industriell gefertigtes Bauteil ein, das eindeutige Schaltepunkte aufwies und langzeitstabil war. Diesen Anforderungen ent-

sprach der Grenzwertschalter N 10, ein Einschub passend zum Vierkanalschreiber 1040.

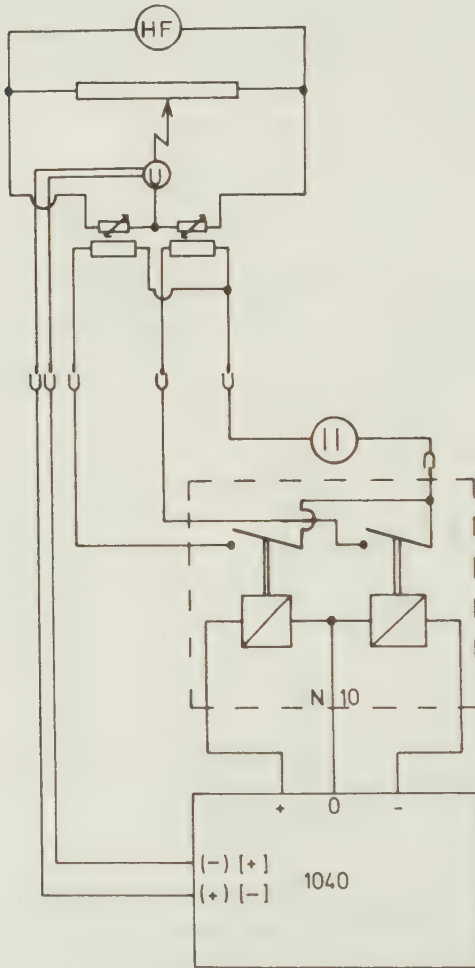


Abbildung 37: Prinzip der Temperaturmessung und Temperaturregelung mit dem Begrenzungsschalter

HF = Hochfrequenz (5 kHz), 1040 = Vierkanalschreiber, N 10 = Begrenzungsschalter

Die durch die Temperaturunterschiede zwischen Probe und Referenz hervorgerufene Änderung der Brückenausgangsspannung nahm Werte von Null bis ± 1 Volt an. Diese Spannung wurde am Vierkanalschreiber registriert. Der Grenzwertschalter wurde so eingestellt, daß der untere Grenzwert bei $-0.8 \text{ mV}^{1)}$, der obere bei $+0.8 \text{ mV}^{1)}$ lag. Wurde jeweils ein Grenzwert überschritten, so schaltete das entsprechende Relais den Heizkreis der relativ kälteren Meßstelle ein, bis ein erneuter Temperatúrausgleich stattgefunden hatte. Da das ganze System aufgrund seiner Trägheit etwas nachheizte, konnte nicht mit einem Schaltpunkt bei exakt null Volt gearbeitet werden, sondern es mußte ein Bereich vorhanden sein, bei dem beide Heizkreise geöffnet waren. Als brauchbar für die Versuche hat sich der Bereich von -0.8 bis $+0.8 \text{ mV}$ erwiesen; er war groß genug, um ein 'Aufschaukeln' der Temperatur (wechselseitiges Gegenheizen) zu vermeiden, wurde aber andererseits bei Temperaturreaktionen rasch durchlaufen.

3.9.4. Auswertungsmethode und Eichung

a) Auswertungsmethode

Die Heizwiderstände waren temperaturunabhängig, d.h. ihr Widerstand blieb konstant. Da bei geschlossenem Heizkreis ebenfalls eine konstante Spannung anlag, ist nach dem Ohm'schen Gesetz der Strom ebenfalls konstant. Registriert habe ich die Spannung gegen die Zeit mit einem elektromechanischen Integrator. Die Wärmemenge Q ist gleich der elektrischen Arbeit A . Es gilt:

$$A = U \cdot I \cdot t \quad [W_s \hat{=} J]$$

$$\text{bzw.} \quad Q = \frac{U^2}{R} \cdot t \quad [W_s \hat{=} J]$$

1) $\pm 0.8 \text{ mV} \hat{=} \pm 0.017 \text{ K}$ (Eichung mit Beckmann Thermometer)

Da die Probe und Referenz durch einen Massenausgleich sich in den Wärmekapazitäten entsprechen sollten, konnte die Wärmemenge Q direkt auf die Reaktionswärme der zu untersuchenden Substanz bezogen werden.

b) Eichung

Um festzustellen, wieviel elektrische Arbeit tatsächlich für eine definierte Wärmemenge im DHC benötigt wurde, führte ich eine entsprechende Eichung durch. Dies konnte elektrisch durch Heizen eines Heizdrahtes geschehen, oder durch Auswertung chemischer Reaktionen mit bekannter Wärmetönung. Ein Reagens mit bekannter Reaktionswärme ist Trihydroxymethylaminomethan, das Standardbestimmungssubstanz 724 des NBS, auch kurz THAM genannt (119). Bei der Protonierung von wässriger THAM-Lösung mit Salzsäure entsteht eine Wärmemenge von 29700 Joule pro Mol.

Für die Eichung legte ich 1 ml 0.1 n THAM Lösung vor und gab 1 ml 0.1 n temperierte HCl Lösung zu. Die theoretisch freiwerdende Wärmemenge Q betrug 2.97 J. Als Referenz dienten jeweils 2 ml 0.1 n THAM·HCl Lösung. Bestimmt wurde die Heizzeit, die benötigt wurde, um zwischen beiden einen Temperatúrausgleich herbeizuführen. Die über die Proben- aufnehmer strömende Luftmenge betrug wie bei allen späteren Versuchen 150 ml/min, die relative Luftfeuchtigkeit war annähernd 100 % entsprechend dem Dampfdruck über einer 0.1 n THAM · HCl Lösung. So wurden Verdunstungseffekte vermieden. Neben der Bestimmung der Heizzeit wurde die Heizspannung mit einem elektronischen Integrator registriert.

Tabelle 23: Eichung des DHC

1. <u>Probenaufnehmer I</u>				
theoret. Wärme Q [J]	Heizzeit [s]	tatsächl. elektr. Arbeit A [J]	Korrektur faktor $f = \frac{Q}{A}$	Integrator- ausgangs- spannung [V]
2.97	121	3.63	0.82	0.590
2.97	127	3.81	0.78	0.620
2.97	123	3.68	0.81	0.600
Mittelwert M	124	3.71	0.80	0.605
Standardab- weichung σ	2,37	0.09	0.02	0.052
2. <u>Probenaufnehmer II</u>				
2.97	126	3.78	0.79	0.615
2.97	123	3.68	0.81	0.600
2.97	124	3.71	0.80	0.605
Mittelwert M	124	3.72	0.80	0.608
Standardab- weichung σ	1.53	0.05	0.01	0.054

Die Ausgangsspannung des Integrators von 0.6065 V entspricht einer Wärmemenge von 2.97 J. Die im Vergleich zur theoretischen Wärme relativ große elektrische Arbeit, die für einen Temperatúrausgleich aufgewendet werden mußte, liegt in der Konstruktion des DHC begründet. Dies wurde durch einen Korrekturfaktor f als Gerätekonstante bei der Auswertung berücksichtigt.

3.9.5. Bestimmung der spezifischen Wärme

Die Bestimmung der Wärmekapazitäten wurde in einem Differential-Mikro-Calorimeter bei 25°C und konstantem Druck durchgeführt. Als Eichsubstanz für das DMC wurde Saphir eingesetzt, die Bezugssubstanz für Wärmekapazitätsmessungen des NBS (120). Saphir hat eine spezifische Wärme c von 0.18521 cal/grd · g bei 25°C und 1 atm. Die Proben wurden 48 Stunden bei 25°C und einer Luftfeuchtigkeit von 55 % r.F. gelagert.

Tabelle 24: Spez. Wärmen c bei 25°C

	c [cal/g · K]	c [J/g · K]
Gelatine 1	0.837	3,50
Gelatine 2	0.703	2,94
Gelatine 3	0.554	2,32
Gelatine 4	0.515	2,16
Siliconöl	0.255	1,07
Hartparaffin	0.414	1,73
Gelatine (121)	0.350	1,46
Gelatine (122)	0.486 (18,2°C)	2,03
Gelatine (123)	0.31	1,30
Gelatine (124)	0.51 ± 0.01 (20-70°C)	2,15

Der Aerosilzusatz erniedrigt in beiden Fällen die Wärmekapazität. Rein formal ist dies der gleiche Effekt, wie der einer Erhöhung der Gelatinekonzentration. Da während eines Sorptionsversuches die Masse der Probe bzw. der Referenz nicht verändert werden konnte, begnügte ich mich mit der Bestimmung der spez. Wärme der Gelatineformulierungen bei 25°C und 55 % r.F. Bei den zum Vergleich aus der Literatur herangezogenen Werten handelt es sich um Gelatine mit einem Restwassergehalt von etwa 10 bis 15 %.

3.9.6. Versuchsaufbau

Für die Untersuchung des Sorptionsverhaltens wählte ich folgenden Versuchsaufbau:

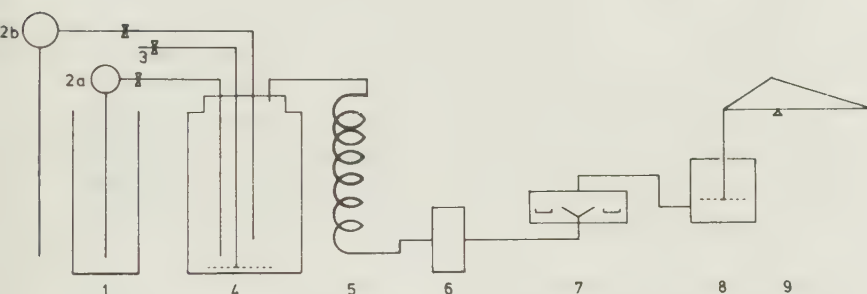


Abbildung 38: Schematischer Versuchsaufbau

- 1 - Vorratsgefäß für Wasser/Glycerin
 - 2a - Schlauchpumpe zum Hygrostaten
 - 2b - Schlauchpumpe vom Hygrostaten
 - 3 - Druckluft
 - 4 - Hygrostat
 - 5 - Temperierstück
 - 6 - Sina Gerät zur Messung der r.F.
 - 7 - Differential-Hygro-Calorimeter
 - 8 - Temperiermantel für die Gewichtsbestimmung
 - 9 - kontinuierlich registrierende Waage
- Konstante Temperatur wurde erreicht durch ein Wasserbad.

a) Luftfeuchtigkeit

Zur Erzeugung eines Luftstromes mit definierter Feuchtigkeit leitete ich Preßluft über ein Feinregulierungsventil (3) durch eine Glycerin-Wasser-Mischung in der Gaswasch-

flasche (4). Je nach Wassergehalt der Mischung nahm die Luft bestimmte Feuchtigkeitswerte an. Der Wassergehalt wurde dadurch variiert, daß über eine Mikroschlauchpumpe (2a) Wasser oder Glycerin in die Waschflasche gepumpt wurde. Eine zweite Pumpe (2b) saugte jeweils so viel Flüssigkeit ab, daß das Volumen in der Waschflasche (4) konstant blieb. Durch kontinuierlichen Durchsatz einer Flüssigkeit mit bestimmtem Dampfdruck konnte die Luftfeuchtigkeit beliebig lange konstant gehalten werden. Das konstante Volumen der Vorlage hatte während eines Versuchs eine kontinuierliche Änderung der Luftfeuchtigkeit über die Zeit zur Folge. Außerdem konnten Trocknung und Befeuchtung beliebig oft wiederholt werden, ohne das System öffnen und neu justieren zu müssen.

b) Messung der Luftfeuchtigkeit

Die befeuchtete Preßluft wurde von einem Sina-Feuchtigkeitsfühler (6) kontinuierlich gemessen. Registriert wurde eine der Feuchtigkeit entsprechende Spannung.

c) Messung der Reaktionswärme im DHC

Vom Sina Gerät gelangte die Luft in das DHC (7) und rief an der Probe eine entsprechende Temperaturänderung hervor. Als Probe wurden stets 25 mg Substanz eingesetzt und als Referenz eine entsprechende Menge Hartparaffin. Die am Heizwiderstand anliegende Spannung wurde über die Zeit elektronisch integriert. Registriert wurde die Ausgangsspannung des Integrators.

d) Messung der Gewichtsveränderung

Neben der Messung der Wärmetönung wurde eine gravimetrische Messung von 25 mg derselben Gelatineformulierung durchgeführt. Hierzu wurde die Probe in einem temperierten Gefäß (8) an die automatisch registrierende Waage (9) gehängt. Das dem Gewicht entsprechende Ausgangssignal wurde ebenfalls als Spannung registriert.

- e) Aufzeichnung der von den Meßstationen kommenden Signale Neben dem Ausgangssignal der HF Brücke, das zur Steuerung des Heizstromes über den Grenzwertschalter N 10 diente, wurden an einem Vierkanalschreiber die Luftfeuchtigkeit, die integrale Heizspannung und die Gewichtsveränderung in Form ihrer Spannungen gegen die Zeit registriert.

3.9.7. Diskussion

Untersucht wurden jeweils 25 mg der Gelatine-Rezepturen 1 bis 4 auf ihre Sorptionswärmen und ihre Gewichtsveränderung im Bereich von 35 bis 75 % r.F. Die Proben wurden vor Versuchsbeginn 48 Stunden bei 55 % r.F. gelagert und nach dem Einbringen in das DHC mit Luft von 35 % r.F. bis zur Temperatur- und Gewichtskonstanz begast. Für die Befeuchtung oder Trocknung hat sich eine Versuchsdauer von 1000 Minuten als günstig erwiesen.

Um die Fülle der vorhandenen Meßdaten auszuwerten, zog ich bestimmte Parameter heraus und betrachtete diese:

- a) Die Sorptionswärme in Abhängigkeit von der Luftfeuchtigkeit.
- b) Die Änderung der Sorptionswärme in Abhängigkeit von der Luftfeuchtigkeit.
- c) Die Gewichtsveränderung in Abhängigkeit von der Luftfeuchtigkeit.

Bei den Abbildungen 39 - 42 wurde die Reaktionswärme in Abhängigkeit von der Luftfeuchtigkeit aufgetragen. Die Ordinate wurde für endotherme Reaktionswärmen von 0 bis +30 Joule normiert, für exotherme Vorgänge von 0 bis -30 Joule. Für die Befeuchtung wurde die Abszisse von 35 bis 75 % r.F. eingeteilt, für die Trocknung analog von 75 bis 35 % r.F.

Die Abbildungen 43 - 50 stellen die differenzierten Kurven

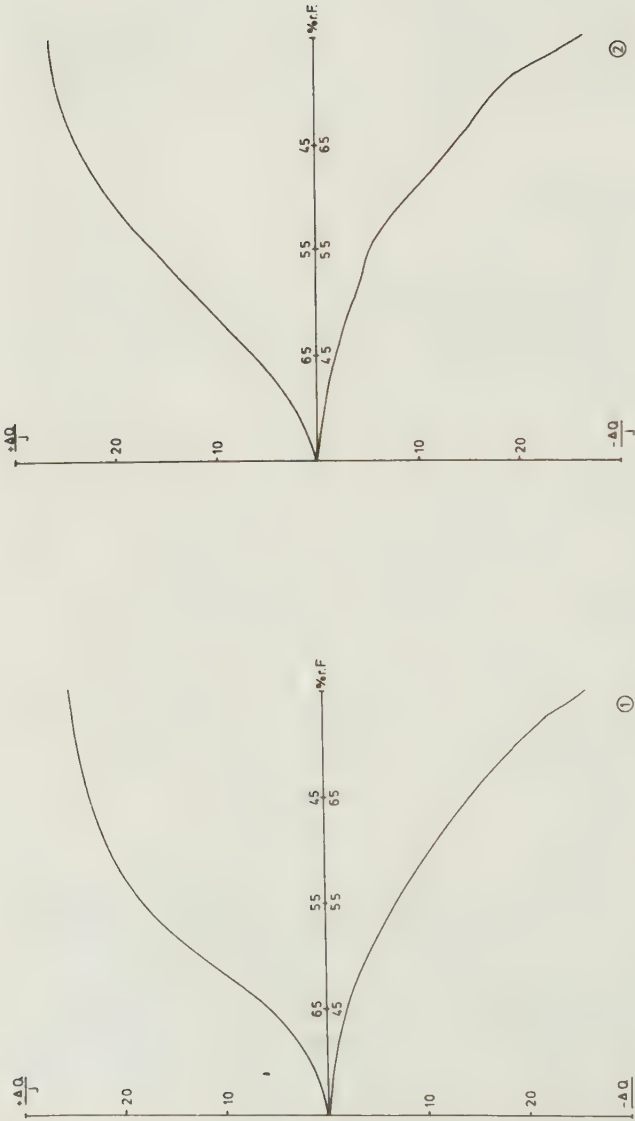


Abbildung 39
 Abbildungen 39, 40: Reaktionswärme bei Befeuchtungs- und Trocknungsvorgang der Rezepturen 1 und 2

Abbildung 40

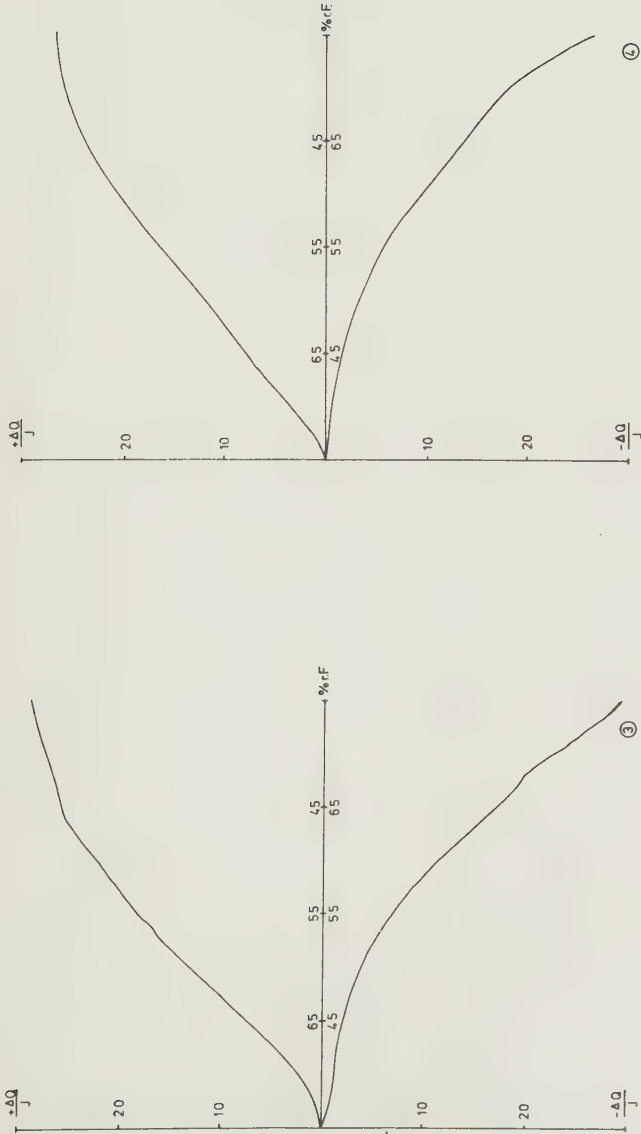


Abbildung 41

Abbildung 42

Abbildungen 41, 42: Reaktionswärme bei Befeuchtungs- und Trocknungsvorgang der Rezepturen 3 und 4

Abb. 43



Abb. 44

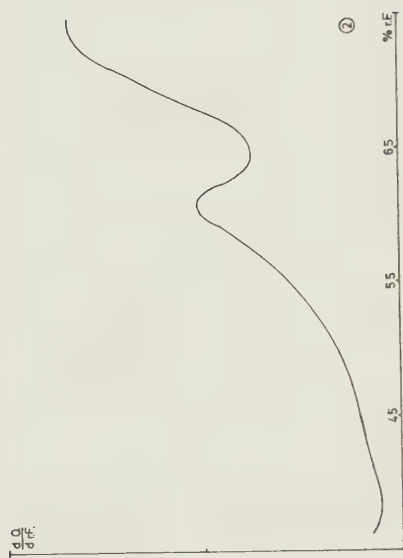


Abb. 45



Abb. 46



Abbildungen 43 - 46: Wärmeänderung pro Änderung der Luftfeuchtigkeit bei der Befeuchtung

Abb. 48

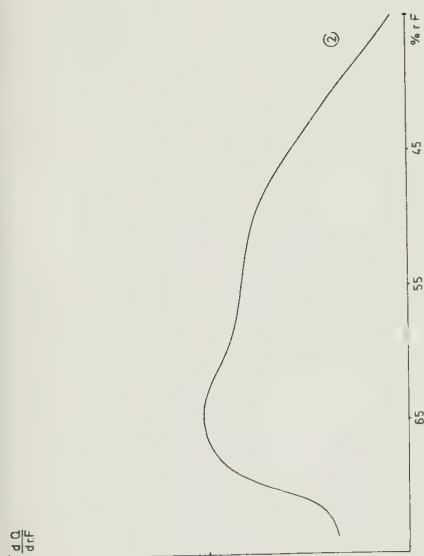


Abb. 50

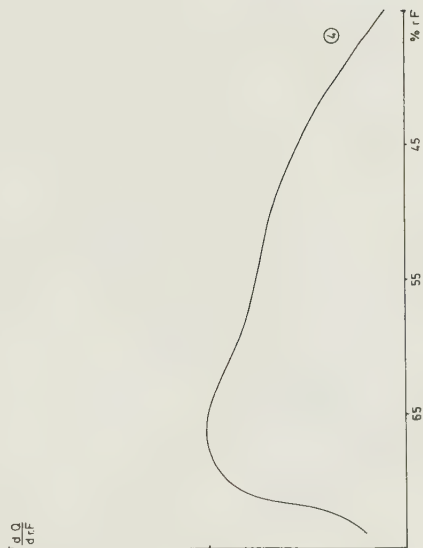


Abb. 47

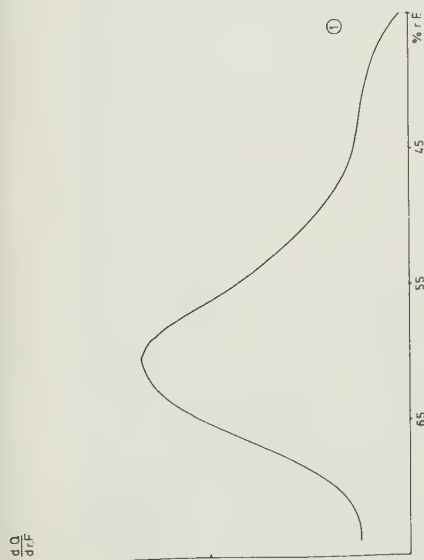
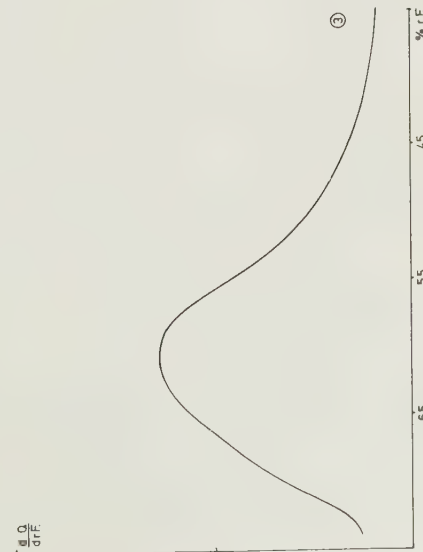


Abb. 49



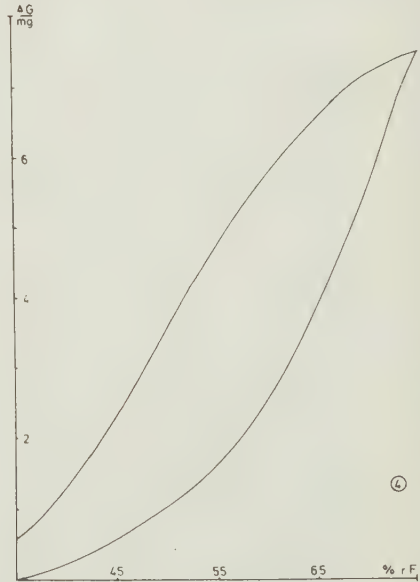
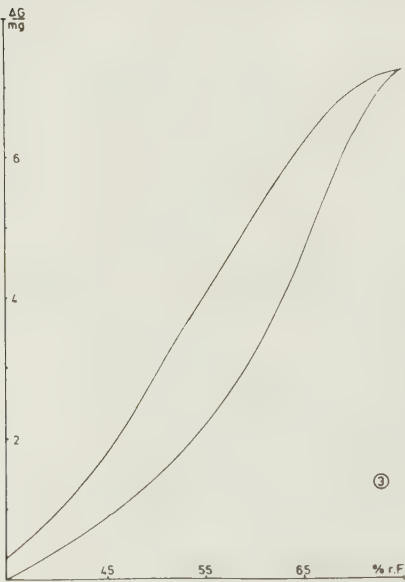
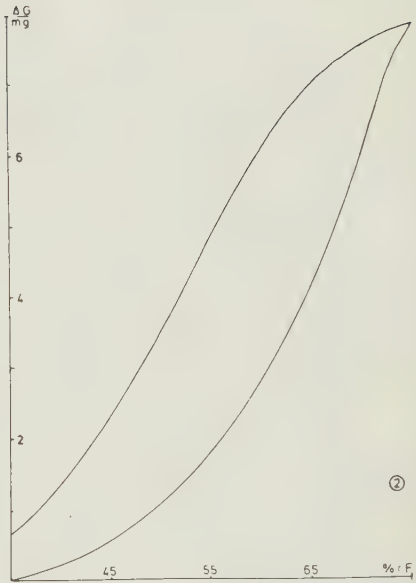
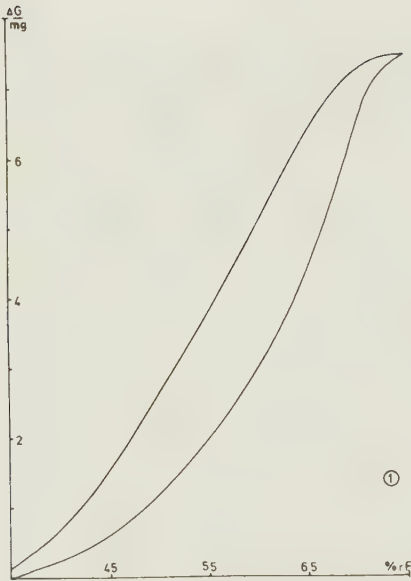
Abbildungen 47 - 50: Wärmeänderung pro Änderung der Luftfeuchtigkeit bei der Trocknung

der Reaktionswärme gegen die Luftfeuchtigkeit dar. Sie verdeutlichen, bei welcher Luftfeuchtigkeit die größte Änderung der Reaktionswärme stattfindet. Die steigende Luftfeuchtigkeit ruft bei allen vier Rezepturen deutlich exotherme Wärmetönungen hervor. Bei den reinen Gelatineformulierungen 1 und 3 finden wir eine kontinuierliche Zunahme der Sorptionswärme, die im Bereich von etwa 60 bis 65 % r.F. konstant bleibt. Während des restlichen Befeuchtungsvorganges tritt eine deutliche Zunahme der Wärmetönung auf. Bei den aerosilhaltigen Rezepturen 2 und 4 ist der Verlauf der Kurven zu Beginn ähnlich dem der reinen Gelatine, jedoch sind die Kurvenverläufe etwas flacher, d.h. es wird weniger Wärme frei. Zwischen 55 und 65 % r.F. finden wir zwei deutliche Maxima der Wärmeänderung. Ein Großteil der Gesamtwärme wird erst im letzten Feuchtigkeitsbereich frei. Bei der Desorption haben alle Wärmekurven zu Beginn eine starke Steigung, im Gegensatz zu den Kurven mit zunehmender Feuchtigkeit. Dieser Prozeß verläuft zu Beginn stark endotherm. Die Änderung der Wärme bei den Rezepturen 1 und 3 nimmt bis etwa 60 % r.F. zu und anschließend ziemlich rasch ab. Bei den Aerosil-Rezepturen ist die maximale Zunahme der endothermen Reaktion bereits eher erreicht, jedoch ist diese nicht so groß wie die vorher beschriebene. Dafür nimmt die Wärme pro r.F. hier wesentlich langsamer ab, was aus den differenzierten Kurven sehr deutlich abzulesen ist. Wasser ist bei hoher Feuchtigkeit nur lose gebunden (125, 29) und benötigt kinetische Energie für die Desorption. Insgesamt reagieren die reinen Gelatineformulierungen auf Befeuchtung und Trocknung mit einer größeren Wärmereaktion als die vergleichbaren aerosilhaltigen. Diese unterschiedlichen Wärmetönungen zeigen, daß Aerosil das Sorptionsverhalten der Gelatine beeinflusst. Interaktionen zwischen TiO_2 (126, 127, 128, 14), Ionen (129, 130) oder ionogener Tenside (131, 132, 133, 134, 135) auf der einen Seite und Gelatine andererseits sind bereits bekannt und beschrieben. So lassen sich die Wasserlöslichkeit durch Natriumdodecylsulfat

(131) und die Sauerstoffdurchlässigkeit durch einen Zusatz von TiO_2 (14) zur Gelatine beeinflussen. TiO_2 bewirkt zudem eine geringere Quellung und größere mechanische Festigkeit der Gelatine (41). Bei Trocken- und Dickextrakten ist nach Zusatz von Aerosil eine Abnahme der Hygroskopizität beobachtet worden (136). Inwieweit dies nun auf das System Aerosil-Gelatine übertragbar ist, und von einer geringeren Reaktionswärme auf die tatsächliche Wasseraufnahme geschlossen werden darf, muß anhand der gravimetrischen Messung geklärt werden. Zwar wurden alle Proben gleich vorbereitet, d.h. im Hygrostaten bei 55 % r.F. 48 Stunden bei 25°C gelagert, so daß unterschiedliche Kristallinität aufgrund der Vorbehandlung ausgeschlossen werden konnte. Die innere Ordnung als Folge der Trocknung, Reifung und Lagerung der Gelatine wird als Ursache für die Änderung der Eigenschaften der Gelatine angesehen (88, 95, 137, 138); dies konnte hier nicht der Grund für die unterschiedliche Wärmetönung sein.

Die Gewichtsmessung (Abbildung 51 - 54)

Bei der gravimetrischen Messung wurde die Gewichtsänderung als Variable gegen die Feuchtigkeit aufgetragen. Einer Befeuchtung schließt sich direkt der Trocknungsvorgang an, so daß die unterschiedliche Gewichtsänderung jeder einzelnen Probe verdeutlicht wird. Alle Kurven weisen eine Hysterese auf, wie sie für das Sorptionsverhalten von Gelatine typisch ist (35). Die Kurven 1 und 3 haben einen deutlich steileren Kurvenverlauf, sowohl im aufsteigenden wie im absteigenden Teil. Reine Gelatine absorbiert Wasser schneller als aerosilhaltige Rezepturen. Erst in den oberen Feuchtigkeitsbereichen setzt eine starke Sorption der Rezepturen 2 und 4 ein. Ihr Endwert übersteigt den Betrag der reinen Formulierungen minimal (Tabelle 25). Die langsame Sorption geht hier mit einer geringeren Wärmetönung einher, ebenso wie die Desorption nur zögernd abläuft. Dies äußert sich in einer relativ großen von der ΔG Kurve eingeschlossenen Fläche.



Abbildungen 51 - 54: Gewichtsänderung während des Befeuchtungs- und Trocknungsvorganges

Vergleicht man die Wärme mit der Gewichtsänderung, so findet man, daß bei reiner Gelatine die Gewichtsänderung mit einer größeren Wärmetönung verbunden ist.

Tabelle 25: Reaktionswärme und Gewichtsänderung bezogen auf 25 mg Probe

Gel.Rez.	Befeuchtung (35-75 %r.F.)			Trocknung (75-35 %r.F.)		
	Q [J]	G [mg]	Q/G [J/mg]	Q [J]	G [mg]	Q/G [J/mg]
1	25.9	7.4	3.50	25.4	7.3	3.48
2	26.3	7.8	3.37	26.2	7.7	3.40
3	29.2	7.2	4.06	28.9	7.0	4.13
4	26.0	7.5	3.55	26.6	7.4	3.59

Aerosil muß also mit den Proteinketten Bindungen eingegangen sein, die das Sorptionsverhalten von Gelatine beeinflussen. Nach Hoeve (139) ist Wasser in Collagen über H-Brücken energetisch günstig gebunden, so daß sich so viele Wasserstoffbindungen wie möglich ausbilden. Vorgeschlagen werden Wasserstoff-Zickzack-Ketten, die untereinander wie auch zum Protein Wechselwirkungen eingehen. Es liegt aber hier keine Art von Kristallwasser vor wie z.B. bei anorganischen Salzen. Diese Wasserassoziate sind leicht aktivierbar und relativ frei beweglich, so daß sich andererseits die Proteinketten optimal orientieren können und einen geordneten Zustand einnehmen. Dies entspricht dem eingangs erwähnten "freien" Wasser in Gelatine (vgl. 1.1.). Ähnlich können Aerosil Teilchen eine Vielzahl von Wasserstoffbrücken ausbilden, die neben der Reaktion mit dem Wasser auch zur Adsorption von Proteinen führen (140, 141). Dies dürfte zu einer Immobilisierung der Proteinketten führen bzw. ihre Mobilität verringern. Eine Wasseraufnahme und -abgabe erfolgt bei Aerosil-Gelatine langsamer als bei reiner Gelatine. Bei diesem Vorgang ist es denkbar, daß Aerosil-Protein Bindungen geöffnet werden müssen und durch Aerosil-Wasser und Wasser-Protein Bindungen

ersetzt werden. Der erste Vorgang benötigt eine gewisse Energie, der zweite ist energetisch günstiger (67). Zudem könnte dieses System eindringendem Wasser aufgrund seiner Starrheit stärkeren Widerstand leisten. Betrachtet man den Ordnungszustand reiner Gelatine im trockenen und im gequollenen Zustand, so ist bekannt, daß letzterer eine größere Kristallinität besitzt (142, 27, 143, 41). Dies konnte zudem mit eigenen Versuchen bestätigt werden, wohingegen ich mit Röntgen- und DTA-Untersuchungen bei Aerosil-Gelatine nur einen relativ ungeordneten Zustand feststellen konnte. Dieser amorphe Zustand war unabhängig von der Lagerung in dem hier untersuchten Feuchtebereich. Als Folge, daß keine größere Ordnung durch Feuchtigkeitsaufnahme erreicht wird, verändert sich auch die Entropie des Systems kaum; es treten keine entscheidenden Wärmereaktionen aufgrund einer Kristallinitätszunahme auf. Deshalb ist die Wärmetönung bezogen auf die Gewichtsänderung relativ klein (Tabelle 25). Die absolute Wasseraufnahme der Formulierungen entspricht der in Kapitel 3.2. festgestellten Gewichtsänderung. Da im Mittel sich das trägere Sorptionsverhalten der Aerosil-Gelatine Rezepturen aufhebt, ist dies kein Nachteil für die praktische Verarbeitung. Wie erwartet, ergaben wiederholte Messungen an denselben Proben praktisch keine veränderten Kurvenverläufe.

4. Zusammenfassung

Bei der Untersuchung des Einflusses der Luftfeuchtigkeit auf Gelatine und Gelatineformulierungen wurde deutlich, daß sich die Eigenschaften der Gelatine und Gelatineprodukte erheblich verändern. Zur Untersuchung dieser Vorgänge wurden Methoden entwickelt bzw. bekannte Verfahren so verbessert, daß eindeutige Aussagen möglich waren.

Folgende Methoden und Geräte wurden eingesetzt:

1. Zur kontinuierlichen Registrierung der Arzneistoffliberation aus Hartgelatinekapseln das UV-Spektralphotometer.
2. Zur Bestimmung der Gelfestigkeit das Gelometer.
3. Zum Messen der Viskosität und des Sol-Gel-Übergangs das Rotationsviskosimeter.
4. Zur Ermittlung des Gel-Sol-Übergangs, der Wärmekapazität und der Schmelzwärme das Differential-Micro-Calorimeter und das Differential-Thermo-Analyse-Gerät.
5. Zur Untersuchung der inneren Feinstruktur das Röntgendiffraktometer.
6. Zur Betrachtung der Oberflächenstruktur das Rasterelektronenmikroskop.
7. Zur Bestimmung der Reaktionswärme in strömender Luft das Differential-Hygro-Calorimeter.

Es ergab sich:

- A. Unter dem Einfluß von Luftfeuchtigkeit können Kapselinhaltsstoffe in die Kapselwandung diffundieren.
- B. Die Arzneistoffliberation aus Hartgelatinekapseln kann durch den Einfluß der Luftfeuchtigkeit stark verändert werden.
- C. Röntgenamorphe Kieselsäure mit großer geometrischer Oberfläche erhöht die Gelfestigkeit von Gelatinegelelen so,

daß bei gleicher Gallertfestigkeit rund 30 % weniger Gelatine eingesetzt werden kann.

- D. Die kieselensäurehaltigen Gelatinegele zeigen ähnliches Schmelz- und Erstarrungsverhalten wie reine Gelatineformulierungen. Die zum Schmelzen benötigte Energie ist aber geringer.
- E. Kieselensäurehaltige Rezepturen haben glattere Oberflächen und demzufolge gute Formentrenneigenschaften.
- F. Ihre innere Feinstruktur weist nur eine geringe Nahordnung auf.
- G. Die Hygroskopizität ist ähnlich der der reinen Gelatine, nur verläuft die Feuchtigkeitsaufnahme und -abgabe hier etwas langsamer, d.h. einmal getrocknete Produkte nehmen, wenn sie nur kurzfristig der Luftfeuchtigkeit ausgesetzt sind, weniger Wasser auf.
- H. Das Lösungsverhalten der Aerosil-Gelatine, das für die Freisetzung des Pharmakons wichtig ist, ist nur minimal geringer als das der reinen Gelatine. Daraus ergeben sich keine nachteiligen Eigenschaften.

Vor allem durch die Entwicklung des Differential-Hygro-Calorimeters und des Gelometers wie durch den Einsatz moderner Analysemethoden konnte gezeigt werden, daß Aerosil in Gelatinegelen die Gelfestigkeit wesentlich erhöht und das hygroskopische Verhalten der Gelatine günstig beeinflußt. Die Wasserlöslichkeit, das Schmelz- und Gelierverhalten bleiben praktisch unverändert verglichen mit Formulierungen gleicher Gelatinekonzentration ohne Aerosil. Anhand der vorliegenden Erfahrungen kann der Zusatz von Aerosil zur Gelatine für die praktische Anwendung empfohlen werden, sofern opake Endprodukte erwünscht sind.

5. Literaturverzeichnis

- (1) Wood, H.W. Nature 182, 106 (1958)
- (2) Tanaka, K., Fujii, E. J.Appl.Chem. 15, 162 (1965)
- (3) Perry, E.I. J.Colloid Sci. 14, 27 (1957)
- (4) Evva, F. Z.Wiss.Photogr.Photophys.Photochem. 52, 237 (1958)
- (5) Ward, A.G. Br.J.Appl.Phys. 5, 85 (1954)
- (6) Rowley, G., Newton, J.M. J.Pharm.Pharmac. 22, 966 (1970)
- (7) Cordes, G. Pharm.Ind. 31, 328 (1969)
- (8) Eckert, Th., Widmann, A., Seidel, R. Arzneim.-Forsch. 19, 821 (1969)
- (9) Leupin, K. Pharm.Ind. 26, 524 (1964)
- (10) Sandell, E., Eckemark, K-E. Acta Pharm.Suec. 3, 235 (1966)
- (11) Czetsch-Lindenwald, H.v. Pharm.Ind. 24, 110 (1962)
- (12) Eckert, Th., Cordes, G., Ollenschläger, G. Pharm.Ind. 38, 836 (1976)
- (13) Kuhn, Th. Pharm.Ztg. 6, 195 (1963)
- (14) Hom, F.S., Veresh, S.A., Ebert, W.R. J.Pharm.Sci. 64, 851 (1975)
- (15) Newton, J.M., Rowley, G. J.Pharm.Pharmac. 22, 163S (1970)
- (16) Samyn, J.C., Jung, W.Y. J.Pharm.Sci. 59, 159 (1970)
- (17) Newton, J.M., Razzo, F.N. J.Pharm.Pharmac. 29, 294 (1977)
- (18) Widmann, A. Pharm.Ind. 26, 298 (1964)
- (19) Kuhn, Th. Pharm.Ztg. 4, 130 (1963)
- (20) Hom, F.S., Veresh, S.A., Miskel, J.J. J.Pharm.Sci. 62, 1001 (1973)
- (21) Notton, H.E.E. Pharm.J. 161, 250 (1948)
- (22) Angele, M.H. Pharm.Ind. 33, 293 (1971)

- (23) Hampton, W.F., Mennie, J.H. *Can.J.Res.* 7, 187 (1932)
- (24) Hampton, W.F., Mennie, J.H. *Can.J.Res.* 10, 452 (1934)
- (25) Jones, I.D., Gartner, R.A. *J.Phys.Chem.* 36, 387 (1932)
- (26) Dowell, L.G., Moline, S.W., Rinfret, A.P. *Biochim.Biophys.Acta* 59, 158 (1962)
- (27) Sponsler, O.L., Bath, J.D., Ellis, J.W. *J.Phys.Chem.* 44, 996 (1940)
- (28) Hatschek, E. *Trans.Faraday Soc.* 32, 787 (1936)
- (29) Magnan de Bornier, B., Benezech, C. *Bull.Soc.Chim.Biol.* 39, 363 (1957)
- (30) Graßmann, W., Hannig, K., Schleyer, M. *Hoppe-Seyler's Z.Physiol.Chem.* 323, 71 (1960)
- (31) Graßmann, W., Nordwig, A., Hörmann, H. *Hoppe-Seyler's Z.Physiol.Chem.* 323, 48 (1961)
- (32) Ramachandran, G.N. *Treatise on Collagen 1* (Chemistry of Collagen) Academic Press London, New York (1967)
- (33) Strickland, W.A., Moss, M. *J.Pharm.Sci.* 51, 1002 (1962)
- (34) Ito, K., Kaga, S.-I., Takeya, Y. *Chem.Pharm.Bull.* 17, 1134 (1969)
- (35) Bell, J.H., Stevenson, N.A., Taylor, J.E. *J.Pharm.Pharmac.* 25, 969 (1973)
- (36) Pouradier, J. *C.R.Acad.Sci.* 230, 1466 (1950)
- (37) Pouradier, J., Abribat, M. *Bull.Sté.Chim.Biol.* 32, 947 (1950)
- (38) Mardles, E.W.I. *Kolloid Z.* 57, 183 (1931)
- (39) Fairbrother, F., Swan, E. *J.Chem.Soc.* 121, 1237 (1922)
- (40) Ostwald, W., Köhler, R. *Kolloid Z.* 43, 233 (1927)
- (41) Schenk, D. *Das Verhalten von Hartgelatine-kapseln in feuchter Atmosphäre, Dissertation, Marburg (1974)*
- (42) Marquardt *pers. Mitteilung (1977)*
- (43) Schiewer, E. *Austauschadsorption von Kationen an TiO₂-Hydrat, Dissertation, TU Berlin (1967)*

- (44) Leick, A. Ann.Phys. 14, 139 (1904)
- (45) Ferry, J.D. J.Americ.Chem.Soc. 70, 2244 (1944)
- (46) Sheppard, S.E., Sweet, S.S. J.Americ.Chem.Soc. 43, 539 (1921)
- (47) Poole, H.J. Trans.Faraday Soc. 21, 114 (1925)
- (48) Cumper, C.W.N., Alexander, A.E. Aust.J.Sci.Res.Ser.A. 5, 153 (1952)
- (49) Scatchard, G., Oncley, J.L., Williams, J.W., Brown, A. J.Americ.Chem.Soc. 66, 1980 (1944)
- (50) Ferry, J.D., Eldridge, J.E. J.Phys.Colloid.Chem. 53, 184 (1949)
- (51) Pouradier, J., Venet, A.M. J.Chim.Phys. 49, 238 (1952)
- (52) Morel, J., Grabar, R. J.Chim.Phys. 48, 632 (1951)
- (53) Gerngroß, O. Kolloid Z. 40, 279 (1926)
- (54) Hopp, V. Leder 15, 59 (1964)
- (55) Yadawa, K.L., Bose, S.K., Ghosh, S. Kolloid Z. 149, 17 (1956)
- (56) Janus, J.W., Tabor, B.E., Darlow, R.L.R. Kolloid Z.Z.Polym. 205, 134 (1965)
- (57) Izmajlova, V.A., Ali, S.A., Pečelin, V.A. Mekhan.Dispersnykh Struktur Akad.Nauk. SSSR Sb.Statei 1966, 77
- (58) Croome, R.J. J.Sci.Food Agric. 10, 394 (1959)
- (59) Willrath, H.-H. Abh.Inst.Seefischerei (1930)
- (60) Reiger, R., Bach, St. Kolloid Z. 76, 178 (1936)
- (61) Sauer, E., Kinkel, E. Z.Angew.Chem. 38,I, 413 (1925)
- (62) Gelatin Manufactures Institut of America, Inc. Standard Methods for the Sampling and Testing of Gelatins, New York 17, N.Y.
- (63) Mendel, H. Chem.Ztg. 53, 591 (1929)

- (64) Fysh, D., Ward, A.G. Food 22, 111 (1953)
- (65) Bode, R., Ferch, H., Kautsch.Gummi,Kunstst. 20, 578
Fratzscher, H. (1967)
- (66) Gstirner, E., Knipp, J. Pharm.Ind. 24, 475 (1962)
- (67) Bauer, G., Stöber, W. Kolloid Z. 160, 142 (1958)
- (68) Stöber, W. Kolloid Z. 149, 39 (1956)
- (69) Thoma, K., Ullmann, E., Sci.Pharm. 34, 191 (1966)
Wolferseder, E.
- (70) Grace, Darmstadt Syloid-Information G 3
- (71) Brünner, H. Informationsdienst, Arbeitsgem.
Pharm.Verfahrenstech. 3, 42
(1960)
- (72) Wagner, E., Brünner, H. Angew.Chem. 19, 20, 744 (1960)
- (73) Young, G.J. J.Colloid.Sci. 12, 67 (1958)
- (74) APV-Katalog pharmazeutischer Hilfsstoffe 1974
- (75) Noll, W., Damm, K., Fauß,R. Kolloid Z. 170 (1960)
- (76) Stöber, W., Bauer, G., Liebig's Ann.Chem. 604, 104
Thomas, K. (1957)
- (77) Boehm, H.-P., Schneider, M. Z.Anorg.Allg.Chem. 301, 326
(1959)
- (78) Szczesniak, A.S., J.Appl.Polym.Sci. 8, 1391
McAllister, R.V. (1964)
- (79) Georgakopoulos, P.P., Pharm.Ind. 38, 728 (1976)
Malamantaris, S.
- (80) Frischat, G.H. Chem.Unserer Zeit 11, 65 (1977)
- (81) Fleass, W.B. Proc.R.Soc.Ser.A 126, 406 (1930)
- (82) Bello, J., Riese, H.C.A., J.Phys.Chem. 60, 1299 (1956)
Vinograd, J.R.
- (83) Ferry, J.D. Adv.Protein Chem. 4, 20 (1948)
- (84) Huggins, Ch., Tapley,D.F., Nature 167, 592 (1951)
Jensen, E.V.
- (85) Baumgartner, E. Über die molekulare Struktur von
Kollagen und Gelatine, Disserta-
tion, Bern 1944

- (86) Richardson, E.G. Trans.Faraday Soc. 29, 494 (1933)
- (87) Bradbury, E., Martin, C. Proc.R.Soc.Ser.A 214, 183 (1952)
- (88) Stainsby, G. Poc.Int.Coll.Sci.Photogr. 7, 253 (1962)
- (89) Büchi, J., Hasler, Chr. Pharm.Acta Helv. 49, 47 (1974)
- (90) Cambon, V. La Fabrication des Colles et Gelatines, 52, Paris (1927)
- (91) Bello, J., Riese Bello, H., Biochim.Biophys.Acta 57, 214 Vinograd, J.R. (1962)
- (92) Gerngroß, O. Z.Angew.Chem. 42, 968 (1929)
- (93) Sauer, E. Tierische Leime und Gelatine Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1958
- (94) DAB 7 Deutscher Apothekerverlag, Govi-Verlag, Stuttgart
- (95) Derksen, J.C. Collegium 838 (1932)
- (96) Katz, J.R., Wienhoven, J.F. Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 52, 487 (1933)
- (97) Fischer, W., Voegelé, H. Acta Pharm.Technol. 21(3), 143 (1975)
- (98) Janus, J.W. Recent Advances in Gelatin and Glue Research 214 (1958)
- (99) Staudinger, H. Organische Kolloidchemie Braunschweig 1950
- (100) Bogue, R.H. Chem.Metall.Eng. 23, 64 (1920)
- (101) Astbury, W.T. Adv.Enzymol. 3, 63 (1943)
- (102) Katz, J.R., Derksen, J.C. Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 51, 513 (1932)
- (103) Stauff, J. Kolloidchemie Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1960
- (104) Gerngroß, O. Kolloid Z. 38/39, 181 (1926)
- (105) Katz, J.R. Naturwissenschaften 13, 900 (1925)

- (106) Rougvie, M.A., Bear, R.S. J.Am.Leather Chem.Assoc. 48, 735 (1953)
- (107) Lüscher, M., Giovanoli, R., Chimia 27, 112 (1973)
Hirter, P.
- (108) Bungenberg de Jong, H.G., Kolloid Beih. 36, 429 (1932)
Kruyt, H.R., Lens, J.
- (109) Johlin, J.M. J.Biol.Chem. 86, 231 (1930)
- (110) Cumper, C.W.N., Aust.J.Sci.Res.Ser.A 5, 146
Alexander, A.E. (1952)
- (111) Loeb, J. J.Biol.Chem. 34, 395 (1918)
- (112) Pouradier, J., Venet, A.M. J.Chim.Phys. 47, 11 (1950)
- (113) Eirich, F.R. Rheology 2, 321 (1958)
- (114) Joly, M. Kolloid Z. 174, 142 (1961)
- (115) Hauffe, K., Morrison, S.R. Adsorption, de Gruyter Verlag
Berlin, New York 1974
- (116) Wedler, G. Adsorption, Verlag Chemie Wein-
heim 1970
- (117) Bolliger, W., Gál, S., Helv.Chim Acta 55, 2659 (1972)
Signer, R.
- (118) Mahler, K. Chem.Ing.Tech. 33, 627 (1961)
- (119) NBS Certificate Standard
Reference Material 724 for
Solution Calorimetry (1972)
- (120) Ginnings, Furukawa J.Am.Chem.Soc. 75, 522 (1953)
- (121) Hollemann, L.W.J., Kolloid Beih. 40, 211 (1934)
Bungenberg de Jong, H.G.,
Tjaden Moddermann, R.S.
- (122) Kail, G. Photogr.Ind. 27, 638 (1929)
- (123) D'Ans, Lax Taschenbuch für Physiker u.
Chemiker, Springer Verlag
Berlin, Göttingen, Heidelberg
1949
- (124) Troitzsch, H. Beiträge zur Thermochemie der
Silikate, Dissertation, T.H.
Braunschweig 1935
- (125) Akbar, M., Görling, P. Chem.Ing.Tech. 33, 619 (1961)

- (126) Talibudeen, O. Trans.Faraday Soc. 51, 582 (1955)
- (127) Ensminger, L.E., Soil Sci. 48, 467 (1939)
Giesecking, J.E.
- (128) Pink, L.A. Clays Glay. Miner. 2, 520 (1962)
- (129) Harrington, W.F. Nature 181, 997 (1958)
- (130) Newsom, B.G., Biochem.J. 93, 136 (1964)
Gilbert, I.G.F.
- (131) Knox, W.J., Wright, J.F. J.Colloid.Sci. 20, 177 (1965)
- (132) Tamaki, K., Tamamushi, B. Bull.Chem.Soc.Japan 28, 555
(1955)
- (133) Pankhurst, K.G.A. Surface Chem., Butterworths
London 1949 p.109
- (134) Pankhurst, K.G.A. J.Soc.Leach Leather Trades Chem. 37,
312 (1953)
- (135) Küntzel, A., Leder 12, 82 (1961)
Le Nénaon, J.Cl.
- (136) Czetsch-Lindenwald, H.v. Pharmazie 12, 810 (1957)
- (137) Boymond, Sfiris, Amacker Pharm.Ind. 28, 836 (1966)
- (138) Merymann, H.T. Biodynamica 8, 69 (1958)
- (139) Hoeve, C.A.J., Lue, P.C. Biopolymers 13, 1661 (1974)
- (140) Stephan, W., Róka, L. Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 6,
186 (1968)
- (141) Stephan, W., May, G. Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 6,
191 (1968)
- (142) Katz, J.R., Derkson, J.C., Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 50, 1138
Bon, W.F. (1931)
- (143) Herrmann, K., Gerngroß, O., Z.Phys.Chem. 10, 371 (1930)
Abitz, W.
- (144) Müller, B.W., Acta Pharm.Technol. 22(2), 91
Steffens, K.J., List, P.H. (1976)

L e b e n s l a u f

- 1947 : Geboren am 24. September in Lüdenscheid/Westf.
als erster Sohn des Uhrmachermeisters Rolf
Bremecker und seiner Ehefrau Christel, geborene
Vossloh
- 1954 - 1958 : Besuch der Volksschule in Lüdenscheid
- 1958 - 1966 : Besuch des Zeppelin-Gymnasiums in Lüdenscheid
- 1967 - 1968 : Wehrdienst bei der Bundeswehr
- 1969 - 1970 : Praktikum in der Adler-Apotheke zu Lüdenscheid
- WS 1970-SS 1973 : Studium der Pharmazie an der Philipps-Universi-
tät Marburg
- 1973 : am 5. Oktober pharmazeutisches Staatsexamen
am 18. Oktober Erteilung der Approbation
- WS 1973-WS 1974 : Ergänzungsstudium Pharmazie
- 1974 : am 13. März Vermählung mit der Apothekerin
Susanne Wissing
- 1974 - 1977 : Dissertation am Institut für pharmazeutische
Technologie unter der Leitung von Herrn
Prof. Dr. P.H. List
- 1974 : seit dem 1. Oktober wissenschaftlicher Ange-
stellter am Institut für pharmazeutische Tech-
nologie

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren:
Berndt, Boehme, Bock, Cherdron, Dehnicke, Dimroth, Ebel, Eger,
Fischer, Haake, Hartke, Heitz, Kating, Koránsky, Krieglstein,
List, Nürnberg, Nultsch, Otto, Richter, Schiff, Schmitz,
Schönbohm, Seitz, Unterhalt, Walcher, Wichtl, Willuhn.

